

TA  
BU

## Lääkeinformaatiota Lääkelaitokselta

Läkemedelsinformation från  
Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National  
Agency for Medicines, Finland

2 | 2006



## TABU 2.2006

14. vuosikerta  
14 årgången  
14th Annual volume

<b>Pääkirjoitus</b>	3	Lastenlääkkeet EU-vaikuttavuuden strategisena keskittymisalueena Tapio Kuitunen
	4	Aknen hoito Kari Saarinen
	7	Korvattava lääkevahinko Helena Gylling   Reima Palonen
<b>Uutta lääkkeitä</b>	9	Tsiprasidoni Pirkko Paakkari
	11	Oraalinen rotavirusrokote pikkulapsille Jaana Joensuu
<b>Haittavaikutuksista</b>	13	Haittavaikutusrekisterin vuosi 2005 – uutta ja vanhaa Annika Kalliokoski   Leena Sommarberg   Marja Forsell
	16	Kommentti artikkeliin Astmalääkkeen maitoproteiini maitoallergiaoireiden pahentajana
<b>Lääkekäyttö</b>	17	Aikuisten diabeteslääkkeiden käyttö ja kustannukset avohoidossa vuonna 2004 Terhi Helmiö   Kimmo Malminiemi
	22	Erektiohäiriölääkkeistä ja niiden kulutuksesta Tinna Voipio   Pirkko Paakkari
<b>Biologiset lääkkeet</b>	24	Geeniterapia
<b>Kasvirohdosvalmisteista</b>	25	Mitä tapahtuu rohdosvalmisteille? Sari Koski
<b>Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista</b>	27	Lateksikäsineen oikea valinta tärkeä Hely Reinikka-Railo   Ritva Raunio
<b>Ex tempore</b>	30 31 31 32 32 33 33 33	WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien luettelo 54 Melagatranin ja sen aihiolääkkeen, ksimelagatranin myyntiluvat peruutettu Varovaisuutta takrolimuusin ja pimekrolimuusin käyttöön Oikaisu TABUn artikkeliin Suosituksia vanhusten lääkehoidosta Selvitys potilaiden saaman lääketiedon laadusta Lääkehoidon toteuttamiseen uudet ohjeet Lääkevalmisteiden tuonti ETA-alueen ulkopuolisesta valtiosta Lääkelaitoksen Vuosiraportti 2005 Annual Report valmistunut
<b>Eläinlääkkeistä</b>	34 35 35	Keftiofuuri Liisa Kaartinen A-, D- ja E-vitamiineja sisältävien injektionesteiden teuras- varoajat pidennetty 28 vuorokauteen Eläinlääketieteen opiskelijoita Lääkelaitoksella



Tapio Kuitunen  
Jaostopäällikkö, LT  
Myyntilupaosasto  
Lääkelaitos

## Lastenlääkkeet EU-vaikuttavuuden strategisena keskittymisalueena

Lastenlääkkeiden valinnalle strategiseksi painopistealueeksi on kansallisesti hyvät perusteet. Suomessa lastentautien erikoisalalla on vankat historialliset perinteet. Arkkiatri Arvo Ylpön merkitys lastentautien tutkimuksen, koulutuksen ja neuvolaverkoston kehittäjänä on laajasti tunnustettu. Suomalainen lastentautien tutkimus on kansainvälistä huipputasoa. Suomessa on hyvin organisoidun yhtenäisen koulutusjärjestelmän vuoksi väestöön suhteutettuna enemmän lastenlääkäreitä kuin muissa EU-maissa.

Näistä syistä Lääkelaitoksella on hyvät mahdollisuudet vastata EU:n lääkevalvonnan lisääntyviin haasteisiin, joita on esitetty muun muassa Euroopan lääkeviraston vuonna 2005 julkaisemassa strategiassa (*EMEA Road Map 2010*). Siinä yhdeksi keskeiseksi keinoksi asetetaan erikoistuneiden kansallisten arviointikeskusten verkosto (*Network of Excellence*). Erikoistuminen ja työnjako luovat edellytyksiä sille, että jatkossakin EU:ssa lääkkeiden laadun, tehon ja turvallisuuden arviointi on mahdollisimman korkeatasoista. Lääkelaitos julkaisi omat strategiset EU-vaikuttavuuden keskittymisalueensa ensimmäisten kansallisten lääkevirastojen joukossa jo vuonna 2004.

EU:n lastenlääkeasetus tulee olemaan lastenlääkehoidon kehityksen kannalta merkittävä historiallinen käännekohta. Asetuksen tavoitteena on lisätä lapsille tarkoitettujen lääkkeiden ja lääkemuotojen tutkimusta ja kehitystä sekä edesauttaa teollisuuden ja lääkeviranomaisten yhteistyötä hallinnollisella ja tieteellisellä tasolla. Asetuksen valmistelu on loppusuoralla ja on mahdollista, että se saadaan päätökseen

jo kesä- tai heinäkuussa. Uusi lainsäädäntö on haaste Lääkelaitokselle Suomen EU-puheenjohtajakaudella.

Lastenlääkeasetukseen sisältyy lastenlääkkeiden tutkimusvelvoite. Lääkeyrityksen tulee lääkkeen kehitystyön aikana esittää EMEAan perustettavalle lastenlääkekomitealle lasten lääkehoitoa koskeva kehityssuunnitelma tai anoa erillistä poikkeuslupaa, mikäli yritys ei katso aiheelliseksi hakea myyntilupaa lapsille. Jotta lääkkeelle voidaan myöntää myyntilupa aikuisten lääkehoitoon, lasten lääkehoitoa koskeva kehityssuunnitelma on esitettävä myyntilupahakemuksen yhteydessä.

Lastenlääkeasetuksen seurauksena lapsille tehtävien lääketutkimusten määrä lisääntyy. Pällekäisten ja tarpeettomien tutkimusten välttämiseksi sekä lääkkeiden nopeamman kehitystyön turvaamiseksi asetus sisältää ehdotuksen EU:n lastenlääketutkimusverkostosta, joka yhdistäisi kansalliset tutkimusverkostot ja kliiniset tutkimuskeskukset. Suomessa yliopistosairaaloiden lastenklินิกoiden sekä Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen edustajat ovat yhdessä Lääkelaitoksen asiantuntijoiden kanssa neuvotelleet kansallisen verkoston perustamisesta. EU:n lastenlääkeverkoston toiminnan on arvioitu käynnistyvän vuoden 2007 aikana.

Lääkelaitos tarjoaa suomalaisille lastenlääkkeiden huipuasiantuntijoille erinomaiset vaikutusmahdollisuudet EU:n lääkevalvonnessa. Lääkelaitos rakentaa aktiivisesti ulkopuolista asiantuntijaverkostoaan EMEA:n arviointitehtävien toteuttamiseksi. Lastenlääkkeitä kehittävät lääkeyritykset hyötyvät yhteistyöstä Lääkelaitoksen kanssa.



Kari Saarinen  
Osastonylilääkäri  
Ihotaudit ja allergologia  
Päijät-Hämeen keskussairaala

## Aknen hoito

*Akne on talirauhasen pitkäkestoinen, vaikeusasteeltaan aaltoileva tulehduksellinen sairaus, jolle ovat ominaisia tukkeutuneet talirauhastiehyet eli komedot, tulehdusnäpyt, märkäpustelit ja vaikeimmissa muodoissa kyhmyt ja ontelot. Tyypilliset sijaintipaikat ovat kasvot, rinta ja selkä.*

Taudilla voi olla huomattava vaikutus nuoren ihmisen elämänlaatuun ja psyykkiseen hyvinvointiin – jopa suurempi kuin astmalla tai epilepsialla (1). Taudin syntymekanismiin kuuluvat oleellisesti androgeenihormonien tuotanto elimistössä, talirauhasen lisääntynyt talin tuotanto, talirauhastiehyen liiallinen sarveistuminen ja tukkeutuminen, propionibakteerien lisääntyminen sekä tulehdus talirauhasessa ja sen ympäristössä. Perinnöllisillä alttiustekijöillä on merkitystä varsinkin vaikeimmissa aknemuodoissa. Hoitoa pitäisi yrittää suunnata mahdollisimman moneen edellä mainituista tekijöistä (2).

### Diagnoosi

Aknen diagnoosi on yleensä helppo. Komedojen esiintyminen on diagnosoisin kulmakivi. Ellei näitä ole todettavissa, on erotusdiagnoseina otettava huomioon mm. ruusufinni, karvatupitulehdukset ja talirauhashyperplasia. Hoitoa suunniteltaessa aknen vaikeusaste on syytä määrittää ja kirjata. Yksinkertaisin jako on ihomuutosten mukaan tehtävä: 1. komedoakne, 2. tulehdusnäppyjä ja komedoja, 3. märkäpusteleita edellisten lisäksi, 4. kyhmyjä tai onteloita edellisten lisäksi. Aknearpien esiintymiseen kannattaa kiinnittää erityishuomiota. Lievempiinkin muotoihin voi liittyä arpi muodostusta ja silloin on harkittava

tehokkaampia hoitoja. Lisätutkimuksia tarvitaan harvoin. Munasarjojen monirakkulaoireyhtymää on syytä epäillä ylipainoisilla naisilla, joilla on vaikea tai huonosti hoidolle reagoiva akne, kuukautishäiriöitä ja insuliiniresistenssiä kieliviä ihomuutoksia, kuten *acanthosis nigricansia* ja runsaasti ihopolyyppejä (*skin tag*).

### Paikallishoito

Komodoaknen tehokkain paikallishoito on retinoidivoide tai -geeli. Meillä on saatavilla 0,025 % ja 0,05 % tretinoiiniemulsiovoide ja 0,1 % adapaleenigeeli. Paikallisretinoidien yleisin haittavaikutus on ihon kuivuminen ja ärsytysoireet, jotka ovat tyypillisiä kylmässä ilmastossamme. Lievä punoitus ja kuoriutuminen kuuluvat kuitenkin hoitoon. Ihoa voi yrittää totuttaa lääkkeeseen aloittamalla miedolla vahvuudella, levittämällä voide iholle aluksi vain muutamiksi tunneiksi ja pitämällä taukopäiviä. Voide tulee kuitenkin levittää koko aknealueelle eikä vain yksittäisten ihomuutosten päälle.

Atselaiinihappo toimii komedolyytinä ja se vähentää myös propionibakteerien määrää. Sen vaikutus alkaa retinoideja hitaammin mutta se aiheuttaa vähemmän kuivumis- ja ärsytyshaittaa. Sitä on saatavilla 15 %:na geelinä ja 20 %:na emulsiovoiteena.

Bentsoyyliperoksidi vähentää te-

hokkaasti talirauhasessa olevien propionibakteerien määrää ja sillä on keratolyttistä vaikutusta eli se vähentää myös komedoja. Näin ollen se toimii yksinäänkin lievemmissä aknemuodoissa. Näyttää siltä, että bentsoyyliperoksidiin ei liity propionibakteerien resistenssiongelmaa. Saatavilla on 4 % emulsiovoide ja 5 % geeli sekä pesugeeli, joka on käytännöllinen laajoilla ihoalueilla, selässä ja rinnassa. Hoito aiheuttaa usein alkuvaiheessa ihon kuoriutumista, kuivumista ja ärsytystä, jotka vähenevät hoitoa jatkettaessa. Tekstiilivärien haalistumisriski on syytä mainita potilaalle hoitoa aloitettaessa. Paikallinen bentsoyyliperoksidi on turvallisin hoito raskauden aikana.

Paikallisista antibiooteista Suomessa on saatavilla vain 1 % klindamysiniiliuos ja -emulsio. Paikalliseen antibioottihoitoon tulisi aina yhdistää komedolyttinen hoito, eikä hoitoaika saisi venyä yli kahdeksan viikon resistenssivaaran vuoksi. Hoitoa ei tulisi tästä syystä myöskään yhdistää suun kautta otettavaan antibioottihoitoon. Hiljattain on saanut myyntiluvan klindamysiinin ja bentsoyyliperoksidin yhdistelmägeeli, joka on osoittautunut tehokkaammaksi kuin kumpikaan yksistään, ja resistenssiongelma jää vähäiseksi (3). Yhdistelmägeeliä ei ole tuotu vielä markkinoille.

Hyvin rasvaisen akneihon hoitoon kuuluu päivittäinen pesu happamalla





pesunesteellä tai puhdistusemulsioilla, mutta kuivattava antiseptinen pesuaine lisää lääkkeellisten paikallishoitojen hättävaikeusvaaraa.

### Oraaliset hoidot

Keskivaikean tulehduksellisen aknen hoidossa tarvitaan paikallishoidon lisäksi oraalista hoitoa; antibiootteja, ehkäisytabletteja tai antiandrogenisia hoitoja. Mikrobilääkkeistä ensisijaisia vaihtoehtoja ovat tetrasykliinihydrokloridi 500 mg x 2, lymesykliini 300 mg x 1–2 tai doksisykliini 100 mg x 1–2. Edullisin vaihtoehto on tetrasykliini. Uudemmillä tetrasykliini johdosilla saadaan nopeampi vaste, eikä ruokailu vaikuta juurikaan lääkkeiden imeytymiseen. Erytromysiiniin liittyvät vatsavaivat vaikeuttavat sen pitkäkestoista käyttöä. Kokemukset atsitromysiinistä ja roksitromysiinistä aknen hoidossa ovat vähäisiä ja pitkäkestoisen hoito niillä tulee kalliiksi. Oraalista klindamysiiniä ei tulisi käyttää aknen hoitoon koliittivaaran vuoksi. Trimetopriimi tehoaa akneen 300–600 mg:n päiväannoksilla ja sitä voi harkita, jos muita vaihtoehtoja ei ole (4).

Antibioottihoidon pituus tulisi rajoittaa 3–4 kuukauteen, mutta hoitokuuri voidaan uusua, mikäli akne ei pysy paikallishoidolla kurissa. Paikallishoitoa ei ole syytä unohtaa antibioottihoidon aikana. Looginen valinta on bentsoyyliperoksidi, joka pienentää resistenttien bakteerikantojen kehittymisen vaaraa. Lisäksi voidaan käyttää myös paikallisia retinoideja. Tällöin on viisainta käyttää bentsoyyliperoksidiä aamulla ja retinoidia illalla, jolloin ne eivät inaktivoi toisiaan.

Hormonihoito on tehokas varsin-

kin naisilla, joilla on muitakin androgeeniaktiivisuuden merkkejä: ns. SAHA-oireyhtymä (Seborrea, Akne, Hirsutismi, Androgeneettinen alopesia). Syproteroniasetaatin ja etinyyli-estradiolin yhdistelmä on ollut suosituin ehkäisytabletti aknen hoidossa.

Drosipirenonin ja etinyyliestradiolin yhdistelmä näyttää olevan yhtä tehokas, mutta paremmin siedetty (5). Potilaalle on kerrottava, että hormonihoito vaikuttaa akneen alkaa näkyä aikaisintaan 6 kuukauden hoidon jälkeen. Alkuvaiheessa saatetaan tarvita antibioottihoidoa ja joka tapauksessa säännöllistä paikallishoitoa hormonihoitoon lisäksi. Ehkäisytablettien tehon vähenemisestä pitkäkestoisen antibioottihoidon yhteydessä ei ole vakuuttavaa näyttöä. Isotretinoiinin määräysohjeiden tiukennuttua tulisi hedelmällisessä iässä olevalle keskivaikeaa tai vaikeaa aknea sairastavalle naiselle tarjota aikaisempaa herkemmin mahdollisuutta hormonihoitoon vaikka varsinaista ehkäisyn tarvetta ei olisikaan.

### Vaikean aknen hoito

Vaikka propionibakteerilla onkin merkitystä aknen synnyssä, kyseessä ei ole infektio tauti. Vaikeassa aknessa (nodulaarinen, kystinen tai fulminantti muoto) hoito tulee kohdistaa voimakkaasti tulehduksen rauhoittamiseen. Niinpä hoito joudutaan usein aloittamaan sisäisellä kortikosteroidilla (prednisoloni 0,5–1 mg/kg) 3–6 viikon ajan ja jatkamaan isotretinoiinilla, oraalilla retinoidilla, jolla on anti-inflammatorista vaikutusta sen lisäksi, että se pienentää suurentuneita talirauhasia, vähentää tehokkaasti talin

### Nodulokystinen akne



tuotantoa ja vähentää sen vuoksi myös propionibakteerien määrää sekä toimii komedolyttisesti. Se vaikuttaa siis aknen syntymekanismin jokaisessa vaiheessa mutta sillä ei ole vaikutusta androgeenihormonien määrään. Isotretinoiinihoito kannattaa aloittaa annoksella 0,5 mg/kg ja suurentaa tarvittaessa vasteen mukaan jopa 1 mg/kg siten, että kokonaisannokseksi kertyy hoitajaksolla noin 120 mg/kg. Tällä saavutetaan useimmiten pitkäaikainen hoitovaste (6). Hättävaikeudet muistuttavat A-vitamiiniosia: ihon ja limakalvojen, etenkin huulien kuivuminen ovat väistämättömiä haittoja, päänsärky ja lihaskivut jo harvinaisempia. Seerumin maksa-arvojen ja lipiditasojen ohimenevä kohoaminen on mahdollista ja niiden tarkistaminen 4–6 viikon hoidon jälkeen on suositeltavaa. Isotretinoiinin ja tetrasykliinien samanaikaista käyttöä tulee välttää mahdollisen aivopaineen kohoamisen vuoksi. Masennus- ja itsemurhariskin suurenemista ei ole voitu osoittaa suurilla potilasmääriä käsittävissä tutkimuksissa, mutta silti poti-

lasta, jolla on anamneesissaan mieli-alaongelmia, on syytä seurata tavallista tarkemmin idiosynkrasiatyyppisten reaktioiden vuoksi (7, 8). Lääkkeen ylivoimaisesti merkittävin haitta on teratogeenisuus, minkä vuoksi raskauden ehkäisy hoidon aikana ja kuukauden jälkeen on ehdottoman välttämätön. Puolet hoidon aikana alkaneista raskauksista keskeytyy spontaanisti, yli neljänneksellä syntyneistä lapsista on näkyviä epämuodostumia ja vielä suuremmalla osalla sisäisiä epämuodostumia tai kehitysviiveitä (9). Isotretinoiini on ainoa lääke, jonka vuoksi maassamme tehdään säännöllisesti raskauden keskeytyksiä, keskimäärin 2 kpl vuodessa (10). Euroopan komission kiristetyt lääkkeen määräysehdot otettiin maassamme käyttöön 1.3.2005. Lääke on edelleen vain ihotautien erikoislääkärin määrättävissä ja sen toimittaminen on rajoitettu hedelmällisessä iässä oleville naisille 30 päivän lääkitykseen yhdellä reseptillä. Hoidon jatkaminen vaatii uuden lääkemääräyksen, joka on voimassa vain seitsemän päivää. Puhelinresepti ei kelpaa. Ennen lääkehoidon aloitusta on tehtävä raskaustesti laboratoriossa, tarvittaessa hoidon aikana ja kuukauden kuluttua lääkkeen lopettamisesta. Tehokas ja keskeytymätön raskauden ehkäisy tulee aloittaa vähintään kuukautta ennen ja jatkaa vähintään kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Raskauden ehkäisyyn tulisi käyttää vähintään kahta ehkäisymenetelmää, joista toinen on mekaaninen este kuten kondomi.

Kun lääkäri kuitenkin pitää raskaaksi tulemistä perustellusti mahdollisena (esim. kohtu poistettu, sterilisaatio), pätevät normaalit reseptin toimitusmääräykset. Reseptiin tulee tällöin merkitä esimerkiksi: *Määräysehdoista poikettu perustellusti* ja perustelut tulee kirjata sairauskertomukseen.

## Lopuksi

Isotretinoiini tuli kliiniseen käyttöön yli 20 vuotta sitten, ja odotuksista huolimatta turvallisempaa lääkevalmistetta ei ole saatu sen jälkeen käyttöön. Lääke on kuitenkin erittäin tehokas vaikean aknen hoidossa, ja motivoituneet potilaat epämuodostumista haittavaikutuksista huolimatta aniharvoin keskeyttävät lääkityksen. Jokainen lääkkeestä johtunut raskauden keskeytys on kuitenkin liikaa ja sen vuoksi käyttöön otetut turvallisuutta parantavat ehdot ovat perustellut. Määräykset saattavat vaikeuttaa esimerkiksi syrjäseuduilla asuvien potilaiden hoitoa, mutta pienillä järjestelyillä, kuten faksireseptin käyttöönotolla, ongelmia voidaan korjata. On myös huomattava, että lääkärille jää edelleen mahdollisuus poiketa määräysehdoista, mikäli hän katsoo perustellusti potilaan raskaaksi tulemisen mahdolliseksi. Tämä jättää hiukan tilaa ns. maalaisjärjen käytölle.

## Kirjallisuus

1. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999; 140: 672-676.
2. Gollnick HPM, Zouboulis CC, Akamatsu H, ym. Pathogenesis and pathogenesis-related treatment of acne. *J Dermatol* 1991; 18: 489-499.
3. Ellis CN, Leyden J, Katz HI, Goldfarb MT, Hickman J, Jones TM, Tischen E. Therapeutic studies with a new combination benzoyl peroxide/ clindamycin topical gel in acne vulgaris. *Cutis*. 2001 Feb;67(2 Suppl):13-20.

4. Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(suppl 3):51-55
5. van Vloten W, Haselen C, van Zuren E, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospinone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*. 2002;69:2-15
6. Cunliffe W, van de Kerkhof P, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, ym. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology*. 1997;194:351-357
7. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2005 Jun;24(2):92-102
8. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:515-519
9. Vuola T. Luento: Isotretinoiinin uudet toimitusmääräykset. Lääkäripäivät 10.1. 2006
10. Malm H. HYKS Teratologinen tietopalvelu: suullinen tiedonanto.



#### Helena Gylling

LKT, kliinisen ravitsemustieteen professori, ylilääkäri  
Kliinisen ravitsemustieteen laitos, Kuopion yliopisto  
KYS:n kliinisen ravitsemuksen yksikkö, asiantuntijalääkäri vuosina 1996–2004  
Lääkevahinkovakuutuspooli

#### Reima Palonen

OTK, korvauspäällikkö  
Lääkevahinkovakuutuspooli

## Korvattava lääkevahinko

*Uusia lääkevahinkoilmoituksia jätetään vuodessa keskimäärin 220, joista noin puolet johtavat korvausmenettelyyn. Suurin osa korvatuista vahingoista on lieviä, ja ainoastaan noin 12 %:lle vahinkoa kärsineistä henkilöistä on vahingosta jäänyt pysyvä haitta. Lääkevahinkoilmoitusten määrä on 2000-luvulla ollut hienoisessa kasvussa, mutta korvaukseen oikeuttavien vahinkojen suhteellinen osuus on pysynyt vuodesta toiseen verraten samana.*

Suomessa on ollut vapaaehtoinen lääkevahinkojen korvausjärjestelmä vuodesta 1984 alkaen. Vakuutuksen tarkoituksena on korvata lääkkeen aiheuttama henkilövahinko (lääkevahinko), kun lääke on luovutettu maassamme kulutukseen, ja lääkkeen valmistaja, maahantuoja tai markkinoija on liittynyt vakuutukseen. Lääkevahingolla tarkoitetaan ruumiillista sairautta tai vammaa taikka niihin rinnastettavaa vakavaa psyykkistä sairautta, jonka vahingonkärsineen käyttämä lääke on todennäköisesti aiheuttanut. Vakuutuksesta korvataan myös kliinisessä lääketutkimuksessa sattunut lääkevahinko, jos tutkimus tehdään Lääkelaitoksen määräyksen mukaan ja sitä toteuttava yritys on liittynyt vakuutukseen tai suorittaa tutkimusta vakuutukseen liittyneen toimeksiannosta. Lääkkeellä tarkoitetaan lääkelain 3 §:n mukaista ihmisille tar-

koitettua valmistetta, verensiirrossa annettavaa verta tai verivalmistetta, esimerkiksi punasoluja tai trombosyyttejä tai kohdunsisäistä ehkäisintä. On huomattava, että kaikki apteekissa myytävät valmisteet eivät ole lääkelain mukaisia lääkkeitä, eivätkä siten kuulu korvauksen piiriin, kuten eivät myöskään esimerkiksi homeopaattiset valmisteet.

Suomessa kulutukseen luovutettu lääke tarkoittaa, että potilas on itse hankkinut lääkkeen apteekista tai hän on saanut sen hoitolaitoksessa tai lääkärin vastaanotolla. Ulkomailta tai Internetin kautta hankittujen lääkkeiden aiheuttamaa vahinkoa ei korvata.

### Syy-yhteyden arviointi

Jotta lääkevahinko olisi korvattava, sen tulee täyttää tietyt kriteerit. Ensimmäiseksi joudutaan selvittämään lääkkeen käytön ja vahingon välinen todennäköinen syy-yhteys. Syy-yhteys arvioidaan lääketieteelliseen tietämykseen perustuen. Arvioinnissa käytetään apuna lääketieteellisissä julkaisuissa, haittavaikutustietokannoissa ja niiden pohjalta laadituissa kokoomateoksissa julkaistuja tietoja. Lisäksi haetaan uusinta tietoa lääketieteellisistä tietokannoista. Jos syy-yhteys ei ole tunnettu, vahinkoa ei korvata lääkevahinkona. Syy-yhteyden lopullisessa arvioinnissa käytetään viisiportaista asteikkoa (1):

#### Erittäin todennäköinen

Suurin mahdollinen lääketieteellinen varmuus syy-yhteydestä, muita mahdollisia syitä ei ole tai ne ovat erittäin epätodennäköisiä.

#### Todennäköinen

Vahinkoon on useita mahdollisia syi-

tä, mutta kyseinen syy on kaikki syyt kokonaisuutena huomioiden todennäköisin.

#### Mahdollinen

Vahinkoon on monta mahdollista syytä, eikä kyseinen syy ole muita todennäköisempi.

#### Epätodennäköinen

Todennäköisen vastakohta

#### Erittäin epätodennäköinen

Erittäin todennäköisen vastakohta

Erittäin todennäköinen ja todennäköinen syy-yhteys täyttävät hyväksyttävän lääkevahingon vaatimuksen. On kuitenkin huomattava, että myös lääkehoidon käyttöaiheen ja toteutuksen on oltava asianmukaisia, jotta hyväksyttävyyden kriteerit täyttyvät.

Lääkevahingon korvattavuuteen vaikuttaa myös vahingon vaikeusaste. Vahinko voidaan katsoa korvattavaksi, jos se on aiheuttanut vähintään 14 vuorokauden yhtäjaksoisen työkyvyttömyyden tai toimintakyvyn alenemisen, pysyvän sairauden, ruumiinvamman tai kuoleman. Jos vahinko jää vähäisemmäksi, kivusta ja särystä ei makseta korvausta, mutta kustannukset ja ansionmenetykset korvataan, mikäli ne ylittävät vähäisen vahingon rajan (85 euroa).

Tämän jälkeen selvitetään, onko vahinko ollut seurausta välttämättömästä riskinotosta hoidettaessa vaikeaa sairautta tai vammaa, tai onko katsottava, että vahinko tulisi kohtuudella sietää, kun otetaan huomioon mm. hoidettavan sairauden laatu ja vaikeus, lääkkeestä aiheutuneen vahingon vaikeus ja vahingon todennäköisyys. Näissä tilanteissa syntyneitä lääkevahinkoja ei korvata. Esimerkkinä



välttämättömästä riskinotosta on huonoennusteista syöpää sairastava potilas, jolle solunsalpaajahoito aiheuttaa jyväsissolukadon ja monihermovaurion. Kyseessä ei ole korvattava lääkevahinko. Esimerkkinä kohtuudella siedettävästä vahingosta on psykoosilääkkeen aiheuttama painonnousu, jota siis ei myöskään korvata.

Lääkkeen tehottomuus ei ole lääkevahinko. Jos sen sijaan potilaan lääkitys tai muu hoito on toteutettu puutteellisesti, tai lääkkeen toimittamisessa apteekista on tapahtunut virhe, sattuneesta vahingosta voidaan hakea korvausta potilasvakuutuksesta. Lääkevahinkoja nämä eivät ole.

Lääkevahinkovakuutus on toissijainen muihin lakisääteisiin vakuutuksiin nähden, joten siitä vähennetään lakisääteisestä vakuutuksesta tai muuten julkisista varoista saatavat tai maksettavat etuudet. Korvauskäytännössä noudatetaan liikennevahinkolautakunnan normeja. Pysyvän haitan arvioinnissa käytetään sosiaali- ja terveysministeriön haittaluokitusta (2).

Vakuutuksen laittaa vireille vahingonkärsinnyt henkilö erityisellä lomakkeella, joka on saatavissa mm. Lääkevahinkovakuutuspoolin verkkosivuilta ([www.lvp.fi](http://www.lvp.fi)).

Hoitava lääkäri laatii oman kuvauksensa vahingosta erillisellä lomakkeella. Tässä toivoisimme hoitavan lääkärin kuvaavan nimenomaan potilaan toimintakyvyn vahingon jälkeen mahdollisimman tarkasti. Asiantuntijalääkärin on helpompi muodostaa käsitys vahingon vakavuudesta ja potilaalle koituneen kivun ja säryn asteesta puhumattakaan pysyvistä haitasta, jos esimerkiksi akillesjänneaurion jälkeen kuvataan, miten potilas pystyy liikkumaan, mitä kipulääkkeitä hän on tarvinnut sekä miten kauan, ja miten kauan hän on ollut sairauslomalla tai hänen normaali toimintakykynsä on ollut rajoittunut. Jos lausunnossa sen sijaan mainitaan vain *ultraäänellä todettu osittainen akillesjänteen repeäminen*, ei tästä lausunnosta voi tehdä mitään ylläkuvaavia päätelmiä, ja joudumme pyytämään lisäselvityksiä, jolloin asian ratkaisu väistämättä pitkittyy.

Korvausta on haettava Lääkevahinkovakuutuspoolilta kolmen vuoden kuluessa siitä, kun lääkkeen käyttäjä on saanut tietää lääkkeen aiheuttamasta vahingosta, ja viimeistään kymmenen vuoden kuluessa siitä, kun lääk-

keen käyttö lopetettiin. Lääkevahinkovakuutuspoolin jokainen vahinkoilmoitus käsitellään asiantuntijaryhmässä, jonka jäseninä ovat asiantuntijalääkäri, korvauspäällikkö, korvauslakimiehet ja korvauskäsittelijät. Korvausperusteita (1, 3–5) esitetään Lääkevahinkovakuutuspoolin verkkosivuilla.

## Korvatut lääkevahingot ja yleisimmät lääkevahingot

Uusien lääkevahinkoilmoitusten määrä vaihteli viimeisen viiden vuoden aikana 162–280 ilmoitusta/vuosi. Näistä 51–61 % johti korvauksiin. Tämä luku on säilynyt kohtalaisen samansuuruisena vakuutuksen alkua ajoista asti.

Eniten lääkevahinkoja aiheuttaneet lääkkeet ovat niitä, joita myös eniten käytetään. Niinpä vuosina 2001–2005 systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet (ATC-koodi J) aiheuttivat eniten vahinkoja, noin viidesosan korvatuista vahingoista. Hermostoon vaikuttavat lääkkeet (ATC-koodi N) aiheuttivat 9 % korvatuista vahingoista, kinolonijohdokset (ATC-koodi J01M) 7 %, tulehduskipu- ja reumalääkkeet (ATC-koodi M01A) 5 % ja systeemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (ATC-koodi G03A) 4 %.

Yleisimmät lääkevahingot olivat ihoon kohdistuneita haittavaikutuksia, joita oli noin kymmenesosa vahingoista. Osa näistä vahingoista oli vaikeita iho- ja limakalvovaurioita (mukokutaaninen oireyhtymä tai epidermaalinen nekrolyysi), jotka usein myös jättivät pysyviä kosmeettisia haittoja. Kinolinijohdoksien aiheuttamia jännevaurioita oli 6 %, samoin kuin maksavaurioita ja hermostoon liittyneitä vahinkoja (esim. monihermotulehdus).

Yli 60 % vahingoista oli lieviä aiheuttaen korkeintaan viikon sairaalahoidon tai enimmillään 2 kuukauden työkyvyttömyyden tai toimintakyvyn heikentymisen (4). Lisäksi yli 80 %:ssa vahingoista potilaat parantuivat täysin, joten vahingot on tulkittava tässä mielessä lieviksi (4). Noin 12 %:lle potilaista lääkevahinko jätti pysyvän haitan (4). Kahdenkymmenen vuoden aikana 59 potilasta on menehtynyt lääkevahinkoon. Tämä merkitsee vähemmän kuin kolme kuolemaa vuodessa. Yleisimmät kuolemaan johtaneet lääkevahingot olivat keuhkofibroosi, keuhkotai aivoveritulppa, maksavaurio, vaikea epidermolyyysi ja luuydinvaurio.

## Miksi korvauksia on evätty?

Syy-yhteyden puuttuminen lääkkeen ja vahingon välillä on ollut tavallisin syy ja aiheuttanut 45 % epämisistä. Viidesosassa tapauksista kysymyksessä on ollut kohtuudella siedettävä tai välttämättömään riskinottoon liittyvä vahinko, ja 15 %:ssa vahinko on jäänyt vähäiseksi. Muut epäysperusteet ovat harvoin tulleet kysymykseen.

## Johtopäätöksiä

Vuodesta 1984 maassamme voimassa ollut lääkevahinkovakuutus takaa potilaille yhdenmukaisen mahdollisuuden saada korvausta lääkkeen aiheuttamasta, ennakoimattomasta henkilövahingosta. Sekä lääkevahinkoilmoitusten että korvattujen lääkevahinkojen lukumäärä on vuodesta toiseen pysynyt melko samana, joskin uusien vahinkoilmoitusten määrä on jonkin verran kasvanut. Noin puolet ilmoituksista ovat johtaneet korvaukseen. Koska merkittävin epäysperuste on lääkkeen ja vahingon välisen syy-yhteyden puuttuminen, olisi hakijan kannalta toivottavaa, että syy-yhteyden ja korvausperusteiden pohtiminen tehtäisiin huolella. Toisaalta korvattujen vahinkojen määrä on aivan eri tasoa kuin mitä julkisuudessa tuon tuostakin on esitetty. Myös suurin osa vahingoista on ollut lieviä toisin kuin julkisuudessa on annettu ymmärtää. Toisaalta on mahdollista, että osa lääkkeiden aiheuttamista vahingoista – jopa vaikeistakin – jää ilmoittamatta Lääkevahinkovakuutuspoolille. Tämän vuoksi lääkärin on syytä pitää myös lääkevahingon mahdollisuus mielessään ja kertoa potilaalle vakuutuksesta.

## Kirjallisuus

1. Palonen R, Nio A, Mustajoki P: Potilas- ja lääkevahingot. Korvaaminen ja ennaltaehkäisy. Talentum, Helsinki 2005.
2. Sosiaali- ja terveysministeriön päätös tapaturmavakuutuslain 18a §:ssä tarkoitettusta haittaluokituksesta. N:o 1012/1986. 23.12.1986, Helsinki.
3. Ikkala E. Lääkevahinkovakuutus. Suom Lääkäril 1996;51:3757-3760.
4. Gylling H, Palonen R, Mikkonen M, Särkämö J, Walther B, Nio A: Lääkevahinkovakuutuksesta korvatut lääkevahingot vuosina 1990-2000. Suom Lääkäril 2002;57:4723-4727.
5. Gylling H, Palonen R: Lääkevahinko, mikä se on? Suom Lääkäril 2004;59:3067-3069.



# Tsiprasidoni

Zeldox 20 mg, 40 mg, 60 mg ja 80 mg kapseli,  
20 mg/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, Pfizer Ltd. Britannia

Tsiprasidoni sai myyntiluvan ensin skitsofrenialääkkeenä ja nyt käyttöaiheeksi on hyväksytty myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskivaikeiden maanisten tai sekamuotoisten jaksojen hoito.

Suositusannos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa. Vuorokausiannoksen voi myöhemmin suurentaa enintään 80 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Tarvittaessa enimmäisannokseen voi siirtyä jo kolmantena hoitopäivänä. Koska tsiprasidoni pidentää QT-aikaa suhteessa annokseen, 160 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää.

Injektioliuos on tarkoitettu skitsofreniapotilaiden agitaation nopeaan hallintaan saamiseen, silloin kun hoito suun kautta ei ole tarkoituksenmukaista. Tsiprasidoni-injektiohoitoa saa antaa enintään kolmen peräkkäisen vuorokauden aikana.

## Vasta-aiheet ja muuta huomioitavaa

Käytön vasta-aiheet ovat todettu pidentynyt QT-aika, synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä, tuore sydäninfarkti, hoitamaton sydämen vajaatoiminta ja ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeillä hoidetut rytmihäiriöt.

Tsiprasidonin kanssa ei pidä käyttää samanaikaisesti muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä, joita mainittujen rytmihäiriölääkkeiden lisäksi ovat mm. moksifloksasiini, meflokiini sekä erityisluvilla käytössä olevat tioridatsiini ja sisapridi.

Rytmihäiriöiden riskiä suurentavat elektrolyyttihäiriöt on korjattava ennen tsiprasidonihoidon aloitusta. Jos hoidon aikana on rytmihäiriöihin vii-

taavia oireita, on tarkistettava EKG. Jos QTc-aika on yli 500 ms, hoito tulisi lopettaa.

## Farmakologia

Tsiprasidoni salpaa dopamiini D2- ja serotoniini 5-HT-2A-reseptoreita. Lisäksi se on 5-HT-2C- ja 5-HT-1D-reseptoriantagonisti, 5-HT-1A-agonisti sekä noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estäjä. Reseptoreihin sitoutumisen suhteen tsiprasidoni muistuttaa lähinnä klotsapiinia ja risperidonia.

Ruokailun yhteydessä otetun tsiprasidonin hyötyosuus on noin 60 %, mutta tyhjään vatsaan otettaessa vain 30 %. Seerumin huippupitoisuudet saavutetaan 6–8 tunnin kuluttua annostuksesta, vakaa tila 1–3 vuorokaudessa.

Suun kautta otettu tsiprasidoni metaboloituu lähes täysin neljäksi päämetaboliitiksi, joista kaksi voi pidentää QT-aikaa. CYP3A4 ja mahdollisesti myös CYP1A2 osallistuvat metaboliaan. CYP3A4:n estäjä ketokonatsoli suurensi tsiprasidonin ja yhden metaboliitin pitoisuuksia 40–55 % plasmassa.

Keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa tsiprasidonin pitoisuudet seerumissa olivat 30 % suuremmat kuin normaaleilla potilailla. Annoksen pienentämisestä on harkittava maksan vajaatoimintapotilailla. Munuaisten vajaatoiminnassa annosta ei tarvitse muuttaa.

## Teho skitsofrenian hoidossa

Tsiprasidonia on saanut suun kautta noin 6 500 potilasta.

Skitsofrenian hoidossa tehoa ar-

vioitiin ensisijaisesti PANSS-*(Positive and Negative Syndrome Scale)*, CGI-S-*(Clinical Global Impression of Severity)* ja CGI-I-*(Clinical Global Impression of Improvement)* arviointiasteikoilla.

Useimmissa tutkimuksissa 60–80 % potilaista sairasti kroonista skitsofreniaa ja 20–40 %:lla oli skitsoaffectiivisen häiriön pahenemisvaihe.

Useimmissa lyhytkestoisissa (4–8 viikkoa) tutkimuksissa tsiprasidoni ja haloperidoli olivat samanveroisia, mutta kahdessa tutkimuksessa haloperidolilla 10–15 mg/vrk saavutettiin hieman parempi vaste. Vertailuissa uudempiin psykoosilääkkeisiin tsiprasidoni oli yhtä tehokas kuin risperidoni 3–5 mg/vrk ja olantsapiini 5–15 mg/vrk. Tutkimuksessa, jossa potilailla oli pääasiassa negatiivisia oireita, tsiprasidoni oli teholtaan samanveroinen kuin amisulpiridi 100–200 mg/vrk.

Pitkäaikaisissa, vähintään 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa tsiprasidoni, haloperidoli, olantsapiini ja risperidoni olivat samanveroisia skitsofrenian oireiden lievittäjiä.

## Teho manian hoidossa

Tsiprasidonin tehoa manian hoidossa on verrattu kahdessa kolmeviikkoisessa tutkimuksessa lumeeseen ja yhdessä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa lumeeseen ja haloperidoliin, yhteensä noin 850 potilaalla. Tehoa arvioitiin manian *(Mania Rating Scale, MRS)* ja kliinisen tilan vaikeusasteen *(CGI)* arviointiasteikolla.

Lumevertailuissa pisteet olivat viimeisellä käynnillä merkitsevästi parempia tsiprasidonilla kuin lumeella hoidetuilla potilailla. Kahdentoista viikon tutkimuksessa haloperidolihoito

(16 mg/vrk) vähensi MRS-pisteitä merkittävästi enemmän kuin tsiprasidoni (120 mg/vrk).

Yhteiskäytöstä bipolaarihäiriön hoitoon hyväksytyjen epilepsialääkkeiden kanssa ei vielä ole tehoa ja turvallisuutta valottavien kliinisten tutkimusten tuloksia. Ei ole myöskään tutkittu, suurentaako valproaatti tsiprasidonin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksia plasmassa.

### Haitat skitsofrenian hoidossa

Tsiprasidonin yleisimmät haitat olivat sedaatio ja akatisia. Se aiheutti skitsofrenian hoidossa vähemmän parkinsonismia ja akatisiaa kuin haloperidoli 10–20 mg:n annoksilla, mutta hoidon keskeyttäneiden määrissä ei silti ollut eroa. Ekstrapyramidaalioireiden suhteen tsiprasidonin ja muiden toisen polven psykoosilääkkeiden välillä ei todettu eroa.

Toisin kuin olantsapiinilla, tsiprasidonilla ei ollut kolesterolia, triglyseridejä ja painoa lisäävää vaikutusta. Kuuden kuukauden tutkimuksessa olantsapiinilla hoidettujen potilaiden paino nousi 4,7 kg, kun tsiprasidonilla hoidettujen pieneni 1,3 kg. Seerumin prolaktiiniarvo kohosi harvemmin tsiprasidonilla hoidetuilla kuin haloperidonilla tai risperidonilla hoidetuilla potilailla. Gynekomastiaa tai maidoneritystä ilmeni vain yksittäisillä potilailla.

### Ekstrapyramidaalihaitat yleisempiä manian hoidossa

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön manijaksojen hoidossa akatisia ja muut ekstrapyramidaaliset häiriöt sekä huihaus olivat selvästi yleisempiä kuin skitsofreniapotilailla. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa haitan yleisyydeksi on arvioitu 5–15 %, mutta luku saattaa käytännössä olla suurempi. Ghaemi ym. (2006) selvittivät,

kuinka usein uudet psykoosilääkkeet aiheuttivat ekstrapyramidaalioireita maanis-depressiivisillä potilailla tavallisissa sairaalaolosuhteissa. Risperidonia, olantsapiinia, ketiapiinia, tsiprasidonia ja aripipratsolia käytettiin 51 hoitajaksoa, joista 62 %:n aikana ilmeni kohtalaisia tai vaikeita ekstrapyramidaalioireita. Akatisia oli yleisempi nuoremmilla potilailla. Lähes 8 % hoidoista (4/51) aiheutti lievää tardivia dyskinesiaa.

### Vaikutus QT-aikaan

Kliinisissä tutkimuksissa QT-aika piteni 30–60 ms 12 %:lla ja yli 60 ms 1,6 %:lla potilaista. QTc-aika piteni yli 500 ms:iin kolmella tsiprasidonilla hoidetulla potilaalla 3 266:sta (0,1 %). Tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joilla oli merkittäviä kardiovaskulaarisairauksia. Näyttää siltä, että tsiprasidoni aiheuttaa lievää tai kohtalaista QT-ajan pitenemistä hieman useammin kuin olantsapiini ja risperidoni, mutta sen suotuisa vaikutus metabolisiin tekijöihin ja painoon tasapainottaa lievän QT-ajan pitenemisen aiheuttamaa riskiä.

Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia interaktiotutkimuksia muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa ei ole vielä tehty, minkä vuoksi yhteiskäyttö on kielletty.

Ghaemi SN, Hsu DJ, Rosenquist KJ, Pardo TB, Goodwin FK. Extrapyramidal side effects with atypical neuroleptics in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006; 30:209-213.

Tsiprasidoni on sitoutumisprofiililtaan klotsapiinia ja risperidonia muistuttava skitsofrenialääke, jota käytetään myös bipolaarisen mielialahäiriön maanisten vaiheiden hoidossa. Antipsykoottinen teho oli suunnilleen sama kuin haloperidolin, risperidonin ja olantsapiinin teho. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten oireiden hoidossa se oli hieman vähemmän tehokas kuin haloperidoli.

Yleisimpiä haittoja ovat sedaatio ja ekstrapyramidaalishäiriöt, joita oli kliinisissä tutkimuksissa vähemmän kuin haloperidolilla ja yhtä paljon kuin muilla epätyypillisillä psykoosilääkkeillä. Bipolaarisen mielialahäiriön hoidossa ekstrapyramidaalioireet ja etenkin akatisia olivat yleisempiä kuin skitsofreniapotilailla.

Tsiprasidonilla ei ollut negatiivisia vaikutuksia kolesteroliin, triglyserideihin tai insuliinin paastoarvoihin, eikä se aiheuttanut painon nousua. Se voi pidentää QT-aikaa, millä saattaa olla kliinistä merkitystä potilailla, joilla on ennestään pidentynyt QT-aika tai jotka käyttävät muuta sitä pidentävää lääkitystä.

# Oraalinen rotavirusrokote pikkulapsille

## Rotarix jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten

### GlaxoSmithKline Biologicals SA, Belgia

Pienten lasten rotavirusrokote Rotarix sai myyntiluvan EU-alueella helmikuussa 2006. Rotarix on yksivalenttinen elävä heikennetty virusrokote, joka on kehitetty ihmisen tyyppi G1-rotaviruksesta. G1 on tavallisin Euroopassa esiintyvän rotaviruksen serotyyppi. Rokoteviruskanta 89-12 kehitettiin alkuaan Yhdysvalloissa 1980-luvun lopussa. Sitten Glaxo-SmithKline ryhtyi kehittämään rokotetta, rokoteviruskanta heikennettiin soluviljelmäkasvatuksella ja syntyi rokotekanta RIX4414, joka myöhemmin sai nimekseen Rotarix (1).

Rotarix on tarkoitettu yli kuuden viikon ikäisten pikkulasten aktiiviseen immunisaatioon rotaviruksen aiheuttamaa gastroenteriittiä vastaan. Rokotusohjelmaan kuuluu kaksi suun kautta annettavaa annosta (1 ml/annos, sisältää RIX4414-kantaa vähintään  $10^{6.0}$  CCID<sub>50</sub>). Molemmat annokset tulee mieluiten antaa neljän kuukauden ikään mennessä, kuitenkin viimeistään ennen kuuden kuukauden ikää. Annosten välin tulee olla vähintään neljä viikkoa. Virallista kansallista ohjeistusta ei vielä ole. Tutkimuksissa rokoteannokset on yleensä annettu kahden kuukauden ja neljän kuukauden iässä.

Rotarix on toistaiseksi ainoa myyntiluvallinen rotavirusrokote Euroopassa.

#### Taustaa

Rotavirus on yleisin lasten ripulitautien aiheuttaja kehittyneissä maissa. Rotaviruksen osuus lasten vaikeiden

ripulitautitapausten aiheuttajana on merkittävä. Talvikausina, jolloin rotavirusta erityisesti esiintyy, arviolta 80–90 % sairaalahoidossa olevista ripulipotilaista sairastaa rotaviruksen aiheuttamaa tautia.

Kehitysmaissa rotavirustautiin kuolee edelleen noin puoli miljoonaa lasta vuosittain.

Rotavirusrokotteita on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa 1980-luvulta lähtien. Suomi on alusta lähtien ollut professori Timo Vesikarin johdolla mukana kansainvälisessä tutkimustyössä, mikä on johtanut rotavirusrokotteiden saamiseen markkinoille. Tamperelaisen rokotetutkimusyksikön ja sen sivuklinikoiden rokotetutkimuksiin on viimeisen kymmenen vuoden aikana osallistunut tuhansia suomalaislapsia. Myös Rotarix-rokotetta on tutkittu lapsilla ensimmäiseksi Suomessa.

Ensimmäinen oraalinen rotavirusrokote, reesusapinan rotaviruksesta johdettu RotaShield, rekisteröitiin Yhdysvalloissa 1998. Rokote sai myyntiluvan myös Euroopassa, mutta sitä ei ehditty tuoda markkinoille. Rokote oli vajaan vuoden ajan laajassa käytössä Yhdysvalloissa. Se ehkäisi erittäin hyvin vaikeat pienten lasten rotavirusripulit. Suomalaisessa tutkimuksessa suoja vaikeita rotavirusripuleita vastaan oli 91 % ja sairaalahoitoa vaativia tapauksia vastaan 100 %. Rokotteen yleisin haitta oli kuumereaktio, jota suomalaistutkimuksessa ilmeni yli 30 %:lla lapsista (2, 3).

RotaShield-rokote vedettiin kuitenkin markkinoilta vuonna 1999 ro-

kotusten jälkeen ilmenneiden suolentuppeumatapausten vuoksi. Suolentuppeumaa, joka tarkoittaa suolen työntymistä itsensä sisään, ilmenee tavallisimmin 4–9 kk:n ikäisillä lapsilla ja sen normaali ilmaantuvuus Yhdysvalloissa on 1:2 500. Etiologiaa ei tunneta eikä myöskään mekanismia, kuinka reesusrotavirusrokote voisi aiheuttaa tuppeuman. Nykykäsityksen mukaan suolentuppeuman vaara rokotuksen jälkeen oli todellinen, mutta paljon alkuaan arvioitua pienempi. Viimeisin riskiarvio on 1:10 000 rokotettua lasta (1, 4, 5).

Sitten rotavirusrokotetutkimus on jatkunut muilla rokotekandidaateilla. Sekä ihmisperäinen rotavirusrokote Rotarix että vasikanrotavirusrokote RotaTeq (Sanofi Pasteur MSD, rekisteröity Yhdysvalloissa mutta ei vielä Euroopassa) ovat osoittautuneet tehokkaiksi ja selkeästi vähemmän haittoja aiheuttaviksi kuin RotaShield. Niiden käyttöön ei ole liittynyt suolentuppeumatapauksia. RotaShieldin ongelmien takia uusilta rokotteilta on vaadittu huolellista turvallisuusnäyttöä. Siksi rotarokotetutkimusten koko on muuttanut suuruusluokkaa; molempia edellä mainittuja uusia rokotteita on tutkittu yli 60 000 lapsen tutkimuksissa (6, 7, 8).

#### Suojateho

Suomessa tehtyyn kliiniseen tutkimukseen osallistui noin 400 lasta. Tutkimuksessa käytettiin rokotetta, jossa virusten määrä oli pienempi ( $10^{3.3}$  CCID<sub>50</sub>/annos) kuin Rotarix-ro-

kotteessa. Lapset saivat suun kautta kaksi annosta rokotetta tai lumetta kahden ja neljän kuukauden iässä, seuranta kesti kaksi vuotta. Rokotteen suoja ensimmäisen vuoden aikana vakavaa rotavirusripulia vastaan oli 90 % ja mitä tahansa rotavirusripulia vastaan 73 %. Toisen vuoden aikana suojatehot olivat vastaavasti 83 % ja 73 % (7).

Latinalaisessa Amerikassa Rotarixin (10<sup>6.5</sup> CCID<sub>50</sub>/annos) tehoa tutkittiin noin 20 000 lapsella, jotka saivat kaksi annosta joko rokotetta tai lumetta kahden kuukauden ja neljän kuukauden iässä. Rokotteen suojateho sairaalahoitoa vaativaa vakavaa rotavirusripulia vastaan oli 84,7 % (9).

Eri rotavirustyyppien osalta kliinissä tutkimuksissa suojateho osoitettiin tyyppien G1P[8], G3P[8] ja G9P[8] aiheuttamaa rotavirusripulia vastaan (7, 9).

## Turvallisuus

Rotarix todettiin kaikissa turvallisuustutkimuksissa hyvin siedetyksi. Ripulin, oksentelun, ruokahaluttomuuden, kuumeen ja ärtyisyyden ilmaantuvuus Rotarix-rokotetta saaneilla lapsilla ei poikennut merkittävästi lumeryhmästä (6, 7, 9).

Laaja turvallisuustutkimus tehtiin Latinalaisessa Amerikassa ja Suomessa. Tutkimuksessa pyrittiin selvittämään mahdollisten suolentuppeumatapausten ilmaantumista 30 päivän kuluessa rokottamisesta. Tutkimukseen osallistui yli 63 000 lasta. Tutkimuksessa Rotarix-rokotteen saaneilla lapsilla ei voitu osoittaa suurempaa suolentuppeumariskiä kuin lumeryhmän lapsilla. Suolentuppeumia diagnosoitiin 30 päivän kuluessa rokottamisesta 13, joista 6 rokoteriymässä ja 7 lumeryhmässä (9).

Vaikka Rotarixin ei ole osoitettu aiheuttaneen suolentuppeumia, se on vasta-aiheinen lapselle, jolla on aiem-

min ollut suolentuppeuma tai jolla on synnynnäinen ruoansulatuskanavan epämuodostuma, joka saattaa altistaa tuppeumalle. Myös kahden annoksen rokotussarja on ohjeistettu annettavaksi ennen sitä ikäkautta, jolloin suolentuppeumien ilmaantuvuuden tiedetään lapsilla olevan suurimmillaan.

Muutoin rokotteella on samat vasta-aiheet kuin muillakin eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla, mm. immuunipuutteisia lapsia ei tulisi rokottaa.

## Kirjallisuus

1. Vesikari T. Rotavirusrokotteiden uusi tuleminen. Suom Lääkäril 2004; 44: 4251
2. Joensuu J, Koskeniemi E, Pang X-L, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. Lancet 1997; 350:1205-9
3. Joensuu J, Koskeniemi E, Vesikari T. Symptoms associated with rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in infants. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 334-40
4. Peter G, Myers MG; National Vaccine Advisory Committee; National Vaccine Program Office. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines; summary of a workshop. Pediatrics 2002; 110: e67
5. Kramarz P, France EK, Destefano F, ym. Population based study of rotavirus vaccination and intussusception. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 410-6
6. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, ym. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. Vaccine 2004; 22 (21-22): 2836-42
7. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, ym. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. Pediatr Infect Dis J 2004; 23(10): 937-43
8. Vesikari T, Matson D, Dennehy P, ym. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006; 354: 23-33
9. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, ym. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 2006; 354 (1): 11-22

Oraalinen rotavirusrokote Rotarix on saanut myyntiluvan Euroopassa. Rokote on tarkoitettu pienille lapsille rotaviruksen aiheuttamaa gastroenteriittiä vastaan. Rokotesarjaan kuuluu kaksi annosta, jotka suositellaan annettavaksi 6 viikon – 4 kuukauden iässä. Rokote on kehitetty ihmisen rotaviruksesta. Rotarix on kliinisissä tutkimuksissa todettu tehokkaaksi ja erittäin hyvin siedetyksi.

Ensimmäinen rotavirusrokote, apinan rotaviruksesta kehitetty RotaShield, oli lyhyen ajan käytössä Yhdysvalloissa 90-luvun lopussa, mutta se jouduttiin vetämään pois markkinoilta rokottamisen jälkeen ilmenneiden suolentuppeumatapausten takia.

Laajoissa turvallisuustutkimuksissa Rotarix-rokote ei ole aiheuttanut suolentuppeumia. Rotarix on toistaiseksi ainoa Euroopassa myyntiluvan saanut rotavirusrokote.



# Haittavaikutusrekisterin vuosi 2005 – uutta ja vanhaa

*Tänä vuonna tulee kuluneeksi 40 vuotta siitä, kun Lääkintöhallituksen sivuvaikutusrekisteriin alettiin kerätä talidomidikatastrofin jälkimainingeissa haittavaikutusilmoituksia. ATK-pohjainen haittavaikutusrekisteri on ollut käytössä vuodesta 1973.*

Viime vuonna haittavaikutusrekisterissä ohitettiin 20 000 ilmoituksen raja sekä tehtiin jälleen uusi ennätys vuositason tasolla, kun ilmoituksia saatiin yhteensä 1 224. Näistä vakavia oli 657 (54 %).

Ilmoituksia lääkkeiden haittavaikutuksista saadaan lääkäreiltä, hammaslääkäreiltä, proviisoreilta sekä farmaseuteilta. Lisäksi myyntiluvan haltijat ilmoittavat tietoonsa tulleista vakavista haittavaikutuksista. Kliinisten interventiotutkimusten yhteydessä ilmenneet haittatapahtumat eivät kuulu haittavaikutusrekisteriin.

Rokotteiden haittavaikutukset ilmoitetaan Kansanterveyslaitokselle, eikä niitä käsitellä tässä artikkelissa. Myös kirjallisuudessa julkaistut haitat jäävät käsittelyn ulkopuolelle.

Internetissä täytettävä ja lähetettävä haittavaikutusilmoitus on saanut hyvän vastaanoton. Viime vuonna terveydenhuollon ammattilaisten ilmoituksista 150 tuli sähköisesti. Näiden ilmoitusten osuus nousi maaliskuun 3 %:sta marraskuun 36 %:iin, joulukuussa sähköisten ilmoitusten osuus oli 22 %. Sähköisen ilmoituksen voi tehdä osoitteessa <http://hava.nam.fi>.

Ilmoittamista varten tarvitaan FiMnet-tunnukset. Jos ilmoittajalla ei vielä ole FiMnet-tunnuksia, voi Lääkelaitoksen verkkosivuilla ([www.laakelaitos.fi](http://www.laakelaitos.fi) – *Haittavaikutuksista ilmoittaminen*) käydä lukemassa ohjeet niiden hankkimiseksi. Samalta sivulta voi myös tulostaa perinteisen, paperisen ilmoituslomakkeen.

Kaikki Lääkelaitokselle lähetetyt haittavaikutusilmoitukset arvioidaan viikoittain lääketurvaosaston asiantuntijakokouksessa. Samalla päätetään mahdollisten jatkotoimenpiteiden tarpeesta. Joskus ilmoitetut tiedot eivät riitä arvioinnin tekemiseen, vaan ilmoittajaan joudutaan ottamaan yhteyttä lisätietojen saamiseksi.

Ilmoituksia saatiin vuonna 2005 yhteensä 333 lääkeaineesta, mutta näistä suurimmasta osasta tehtiin vain muutama ilmoitus. Taulukossa on lueteltu ne lääkeaineet, joista saatiin 10 ilmoitusta tai enemmän (yhteensä 32 lääkeainetta). Luettelossa on monta kesto-suosikkia, esimerkiksi psykoosilääke klotsapiini on ollut viimeisen 10 vuoden aikana ilmoitetuimpien lääkkeiden luettelossa sijoilla 1–4 vuosittaisen ilmoitusmäärän vaihdellessa välillä 21–44. Tänäkin vuonna suurin osa klotsapiini-ilmoituksista (25 kappaletta) koski eriaisteisia valkosoluhaittoja.

Luetteloa tarkasteltaessa on pidettävä mielessä, että ilmoitusten perusteella ei voi vertailla eri lääkeaineiden turvallisuutta keskenään. Lääkkeiden käyttäjämäärät vaihtelevat huomattavasti, ja runsaasti käytetystä lääkkeestä voidaan saada enemmän ilmoituksia kuin vähemmän käytetystä. Uusien lääkkeiden haitoista ilmoitettaneen useammin kuin vanhojen, tuttujen

lääkkeiden. Lisäksi otsikoihin nousseet lääkehaitat saattavat lisätä esillä olevan lääkeaineen ilmoitusten lukumäärää.

## Pregabaliini ja epilepsialääkkeet

Pregabaliini (Lyrica) on vuonna 2004 myyntiluvan saanut GABA-analogi, joka on hyväksytty perifeerisen neuroopaattisen kivun ja paikallisalkuisten epilepsia-kohtausten hoitoon. Lyrica nousi nyt ensimmäistä kertaa eniten ilmoitettujen lääkkeiden luetteloon.

Pregabaliinin haitoista saatiin 41 ilmoitusta. Näistä potilaista puolet (20) oli yli 65-vuotiaita. Ainoastaan yksi potilaista käytti pregabaliinia epilepsian vuoksi, muut (neuroopaattiseen) kipuun. Vuorokausiannokset haitan ilmaantuessa vaihtelivat välillä 25–300 mg, ja noin puolella potilaista vuorokausiannos oli 150 mg.

Kun tarkastellaan kunkin pregabaliini-ilmoituksen merkittävimmäksi arvioitua haittaa, hermostoon ja psyykeen kohdistuvia haittoja oli eniten (yht. 18). Ilmoitettuja haittoja olivat tajunnantason lasku (3 ilmoitusta), lihaskouristukset (2), huimaus (2), sekavuus (2), uneliaisuus (2), vapina, muistihäiriöt, kouristukset, ohimenevä hemipareesi, levottomuus, kävelyvaikeudet sekä näköharhat. Monet näistä ovat tunnettuja, valmisteyhteenvedossa kuvattuja haittavaikutuksia. Sydämen vajaatoiminnan pahenemisesta, maksaentsyymien noususta ja pahoinvoinnista oli kustakin ilmoitettu kahdesti, loput ilmoituksista koskivat yksittäisiä haittoja.

Valmisteyhteenvedon mukaan kummassakin käyttöaiheessa voidaan aloittaa 150 mg:n vuorokausiannok-

sella, ja potilaan vasteen sekä sietokyvyn mukaan annosta voidaan suurentaa asteittain 600 mg:n enimmäisvuorokausiannokseen. Annos on suhteutettava kreatiniinipuhdistumaan, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt. Läkään potilaan annosta voi olla syytä pienentää samasta syystä ja hoito olisi syytä aloittaa varovasti, esimerkiksi annostuksella 25 mg kahdesti vuorokaudessa.

Seuraavaksi eniten epilepsialäkkeistä saatiin ilmoituksia lamotrigiiniä (12) sekä valproiinihaposta (10). Lamotrigiinin eniten ilmoitettu haitta oli odotetusti ihottuma (5 ilmoitusta). Valproiinihapon haittoista haimatulehduksesta ilmoitettiin kahdesti, samoin granulosityopeniasta. Muut haitat olivat yksittäisiä.

## Psykoosi- ja masennuslääkkeet sekä bupropioni

Klotsapiinin lisäksi ilmoitetuimpien lääkkeiden luetteloon psykoosilääkkeistä pääsivät ketiapiini (22 ilmoitusta) sekä risperidoni (17 ilmoitusta). Ketiapiinin eniten ilmoitettuja haittoja olivat maksa-arvojen nousu (4 ilmoitusta) sekä granulosityopenia, takykardia ja pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, joista kustakin saatiin 2 ilmoitusta. Risperidonin käytön yhteydessä ilmoitettiin niin ikään kahdesta pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä, myös hyperprolaktinemiasta, maksa-arvojen noususta ja ihottumasta oli kustakin kaksi ilmoitusta. Pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää tiedetään ilmenevän myös epätyypillisten neuroleptien käytön yhteydessä, joskin harvoin (Poutanen ja Kiviniemi 2004).

Masennuslääkkeistä ilmoituksia tuli eniten mirtatsapiinista (17 ilmoitusta) sekä venlafaksiinista (12). Mirtatsapiinin käyttöön liittyen saatiin seuraavista haittoista 2 ilmoitusta tai enemmän: eriasteinen leukopenia (3 ilmoitusta), kouristukset (2) ja levottomat jalat (2) sekä painonnousu (2). Nämä kaikki ovat mirtatsapiinin tunnettuja haittavaikutuksia. Venlafaksiinin haittoista ilmoitetuimmat olivat vieroitusoireet (4 ilmoitusta, ks. TABU 4/2005), sekä iho-oireet (3). Lisäksi ilmoitettiin yhdestä kuolemaan johtaneesta, venlafaksiinin yliannostukseen liittyneestä serotoniinioireyhtymästä.

Tupakoinnista vieroitukseen käy-

tettävästä bupropionista saatiin 13 ilmoitusta, joista kahdeksassa kuvailtiin erilaisia iho-oireita (urtikaria, ihottuma, follikuliitti). Kolmessa ilmoituksessa kuvattiin erilaisia hermostoon kohdistuvia haittoja (unettomuus, sekavuus, hypoestesia, levottomuus, huimaus).

## Ehkäisyvalmisteet

Levonorgestreeli nousi 25:lla ilmoituksella ilmoitetuimpien lääkeaineiden luettelossa sijalle 3. Yksi ilmoituksista koski minipillereitä ja loput kohdunsäistä hormoniehkäisintä, Mirenaa. Eitoivottuja raskauksia ilmoitettiin Mirenan käytön yhteydessä 10, joista 4 oli kohdunulkoisia. Hormonikierukan Pearl in luku (raskauksien määrä sataa naisvuotta kohden) on 0,1 ja kuparikierukan 0,6. Kohdunulkoisen raskauden riski ilman ehkäisyä on arviolta 1/100, kuparikierukkaa käyttävällä 1/1000 ja hormonikierukalla 1/5000 (Heikinheimo ja Lähtenmäki 2004). Raskaus hormonikierukkaa käyttävällä on mahdollisesti niin yllättävä, että ilmoituskynns ylittyy. Muita Mirenan haittoja olivat vuotohäiriöt ja iho-oireet (kummastakin 2 ilmoitusta), loput haitat olivat yksittäisiä.

NuvaRing-ehkäisyrenkaasta (etonogestereeli ja etinyyliestradioli) tuli yhteensä 21 ilmoitusta, joista 15 koski ei-toivottua raskautta. Tromboembolisista tapahtumista ilmoitettiin 2 kertaa, samoin paikallisista oireista (kohdunkaulan tulehdus, emätinärsytys).

Evra-ehkäisyalaastarista (norgestromiini ja etinyyliestradioli) saatiin 11 ilmoitusta, joista 10 koski ei-toivottua raskautta ja yksi syvää laskimotromboosia. Valmisteyhteenvedon mukaan paino voi vaikuttaa ehkäisytuloa vähentävästi yli 90-kiloisilla. Vain kolmessa ilmoituksessa oli mainittu raskaaksi tulleen paino.

Drospirenonia ja etinyyliestradiolia sisältävästä Yasmin-ehkäisytablettista tuli 10 ilmoitusta, joista 6 koski ei-toivottua raskautta (yksi tuulimunaraskaus), 3 tromboembolista tapahtumaa (2 keuhkoemboliaa) ja yksi maksa-arvojen nousua.

Valmisteyhteenvedon mukaan NuvaRing-tutkimuksissa Pearl in luku on ollut 0,4–1,3 oikeassa käytössä ja 0,6–1,7 kun sekä käyttäjä- että menetelmävirheet on otettu huomioon. Vastaavat Evran Pearl in luvut ovat 0,7

## Vuonna 2005 useimmin ilmoitetut lääkeaineet

	kpl
pregabaliini	41
klotsapiini	35
levonorgestreeli	25
levofloksasiini	25
tamsulosiini	24
etorikoksiibi	22
ketiapiini	22
etonogestreeli + etinyyliestradioli	21
atorvastatiini	18
mirtatsapiini	17
terbinafiini	17
tsoledronihappo	17
risperidoni	17
valdekoksiibi	16
rosuvastatiini	15
infliksimabi	15
simvastatiini	14
bevasitumabi	14
kapesitabiini	13
bupropioni	13
glargininsuliini	12
etsetimibi	12
isotretinoiini	12
etanersepti	12
lamotrigiini	12
venlafaksiini	12
jomeproli	12
norelgestromiini + etinyyliestradioli	11
siprofloksasiini	11
drospirenoni + etinyyliestradioli	10
adalimumabi	10
valproiinihappo	10

ja 0,9. On mahdollista, että tutkimusten ulkopuolella käyttäjävirheen osuus on vielä suurempi.

Yhdistelmäehkäisytablettien arvioitu Pearl in luku on ohjeen mukaisessa käytössä 0,1 ja tyypillisessä käytössä 3 (Heikinheimo ja Lähtenmäki 2004). Tablettien unohtaminen on siis melko yleistä, ja silloin ehkäisyteho luonnollisesti huononee. Raskauden ehkäisyn pettämistä koskevat ilmoitukset ovat yleensä melko puutteellisia, eikä niistä voi päätellä onko käyttö ollut asianmukaista vai ei. Tokkopa tämä on aina ilmoittajallakaan tiedossa.

## Mikrobilääkkeet

Vuonna 2005 saatiin levofloksasiinista 25 ilmoitusta, joista 19 koski akillesjänteen tendiniittiä (9) tai repeämää (10), jotka ovat hyvin tunnettuja fluorokinolonien käytön yhteydessä (Palva 1996, Pohjola-Sintonen ja Kannisto 2004). Kaiken kaikkiaan fluorokinoloneista saatiin 42 haittailmoitusta, joista 26 kohdistui akillesjänteen. Lisäksi plantaarifaskiaan ja sor-

men jätteeseen kohdistuneista vaurioista ilmoitettiin kummastakin kerran. Muut haitat olivat yksittäisiä.

Sienilääke terbinafiinista tuli 17 ilmoitusta, eli samaa tasoa kuin edeltävänä vuonna (15). Eniten ilmoitettiin edeltävän vuoden tapaan tunnetusta haitasta, makuaistin puutteesta tai häiriöstä (7 ilmoitusta), toiseksi eniten erilaisista ihottumista (6 ilmoitusta). Maksa-arvojen noususta ilmoitettiin kahdesti ja pankreatiitista kerran.

## Tamsulosiini

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun aiheuttamiin oireisiin käytettävästä tamsulosiinista saatiin 24 ilmoitusta ja niistä 21:ssä kuvattiin uusi haittavaikutus, kaihikirurgiaa vaikeuttanut oireyhtymä IFIS (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, ks. TABU 6/05). EMEAn lääkevalmistekomitean lääketurvatyöryhmä arvioi kyseisen haitan Suomen johdolla, ja asianmukaisia varoituksia päivitetään parhaillaan valmisteyhteenvedoihin. Vielä ei ole tiedossa, voisiko kyseessä olla alfa-1-adrenoreseptoriantagonistien luokkavaikutus.

## Koksibit

Koksibeista saatiin viime vuonna yhteensä 48 ilmoitusta: 22 koski etorikoksibia, 16 valdekoksibia (myyntilupa on väliaikaisesti peruutettu), 8 selekoksibia ja 2 syksyllä 2004 markkinoilta poisvedettyä rofekoksibia.

Etorikoksibin haitoista 8 ilmoitusta kuvasi erilaisia yliherkkyysoireita (kuten ihottumia ja limakalvo-oireita, joukossa oli yksi anafylaktinen reaktio), 7 sydämeen ja verenkiertoelimistön kohdistuneita haittoja (yksi sydän- ja yksi aivoinfarkti). Loput olivat sekalaisia yksittäisiä haittoja. Valdekoksibin ilmoituksista sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuneita haittoja oli yhteensä 6 (yksi aivoinfarkti), erilaisia iho-oireita 5, sekä maksaan kohdistuneita haittoja 2. Selekoksibin ilmoituksissa kasvojen ja suun alueen turvotus oli kuvattu kolmesti ja urtikaria kahdesti, muut haitat olivat yksittäisiä (mm. hepatiitti ja pankreatiitti).

## Statiinit ja etsetimibi

Statiineista saatiin yhteensä 53 ilmoitusta, eniten atorvastatiinista (18), ro-

suvastatiinista (15) sekä simvastatiinista (14). Statiinien ilmoituksista suurin osa (29) koski eriasteisia lihaskseen kohdistuneita haittoja (yleisimmin lihaskipu ja/tai kreatiini-kinaasin nousu). Seuraavaksi eniten ilmoitettiin maksaan kohdistuneista haitoista (10). Nämä ovat hyvin tunnettuja statiinien haittavaikutuksia.

Vuonna 2003 markkinoille tullut kolesterolin imeytymistä suolistosta estävä etsetimibi pääsi ensimmäistä kertaa ilmoitettuihin lääkkeiden luetteloon. Ilmoituksia saatiin yhteensä 12, joista 2 kuvasi lihaskipuja ja lievää kreatiini-kinaasin nousua potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin samanlaisia oireita statiineista. Muut ilmoitukset koskivat sekalaisia haittoja, joista 3 kohdistui ruuansulatuselimistöön ja 3 ihoon.

## Tsoledronihappo

Bisfosfonaateista saatiin yhteensä 22 ilmoitusta, ja suurin osa niistä tuli tsoledronihaposta (17). Yleisin tsoledronihapon haitta oli leuan osteonekroosi (8 ilmoitusta). Näistä potilaista seitsemällä hoidon syynä oli multipeli myelooma ja yhdellä levinnyt syöpäsairaus.

Leuan osteonekroosia on kuvattu bisfosfonaateista eniten tsoledronihapon käytön yhteydessä ja ilmaantuvuus kasvaa käytön pitkittyessä (Bamias ym. 2005). Haitta on kuvattu myös lääkkeen valmisteyhteenvedossa. Pääosa tapauksista liittyy hampaiden käsittelyyn ja mukana on usein infektio. Ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista tulisi harkita hammaslääkärin kanssa mahdollisuudet välttää invasiivisia hammaskäsittelyjä. Ei tiedetä, pienentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys riskiä.

Lääkevalmistekomitea CHMP:n lääketurvatyöryhmä on valmistellut luokka-arviota bisfosfonaateista koskien leuan osteonekroosia. Vaikka tämä haitta liittyy erityisesti syöpäsairauksien hoitoon tarkoitettuihin suonensisäisiin bisfosfonaatteihin, tullaan myös oraalisten bisfosfonaattien valmisteyhteenvedot päivittämään.

## Immunosuppressiiviset lääkkeet

Infliksimabista saatiin 15, etanersep-

tistä 12 ja adalimumabista 10 ilmoitusta. Tuberkuloosi-infektioita näistä oli yhteensä 7. Haittavaikutustietokantaan on ilmoitettu immunosuppressiivisten lääkeaineiden (ATC-luokka L04AA) käytön yhteydessä kaiken kaikkiaan 18 tuberkuloosi-infektioita.

Infliksimabista ilmoitettiin maksaan kohdistuneesta haitasta 5 kertaa (yksi näistä oli hepatosellulaarinen karsinoma) ja yliherkkyysoireista 4 kertaa (yksi anafylaktinen reaktio), tuberkuloosi-infektioita oli 3. Etanersep-tistä saatiin 2 ilmoitusta sepsiksestä, johon liittyi myös bakteerin aiheuttama niveltulehdus, sekä yksi ilmoitus tuberkuloosi-infektioista, maligniteeteista oli yksi ilmoitus (ovariokarsinoma), kuten myös allergisesta reaktiosta. Adalimumabin ilmoitetuin haitta oli tuberkuloosi (3 ilmoitusta, lisäksi yksi *Mycobacterium avium* -infektio), aivoverenkiertohäiriöistä ilmoitettiin kahdesti, turvotuksista kahdesti ja maligniteetista kerran (rintasyöpä).

## Solunsalpaajat

Solunsalpaajista (ATC-luokka L01) saatiin yhteensä 53 ilmoitusta. Eniten ilmoitettiin levinneen suolistosyövän hoitoon tarkoitettuun kasvainten verisuonten uudismuodostusta estävästä bevasitumabista (14 ilmoitusta), sekä suun kautta otettavasta 5-fluorourasiilin esiasteesta kapesitabiinista (13 ilmoitusta).

Bevasitumabin ilmoituksista 5 koski tromboembolisia haittoja (3 keuhkoemboliaa ja 2 syvää laskimotromboosia), 3 verenvuotokomplikaatioita (nenäverenvuoto, veriulosteet ja aivoverenvuoto). Sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuneista haitoista ilmoitettiin kolmesti ja suoliperforaatiosta kahdesti.

Kapesitabiinin haitoista 4 kohdistui sydämeen. Näistä 3 ilmoituksessa kuvattiin rintakipuja. Granulosytopenias-ta ilmoitettiin kolmesti. Muut ilmoitukset koskivat yksittäisiä haittoja.

## Insuliinijohdokset

Ylipitkävaikutteisista insuliinijohdosista ilmoitettiin yhteensä 20 kertaa. Glargininsuliini (12 ilmoitusta) on uusi tulokas luettelossa. Eniten ilmoitettiin korkeista verensokeriarvoista (4 ilmoitusta). Näistä ilmoituksista kolmessa epäiltiin annostuslaitteen häiriötä ja kerran muuten lääkkeen tehotto-

muutta. Verensokeriarvojen vaihteluihin johtaneesta lääkkeiden yhteisvaikutuksesta ilmoitettiin kolmesti (yhteisvaikutukseen osallistuvana lääkkeenä epäiltiin brimonidini- ja betaksololisilmätippoja, enalapriilia sekä tramadolia). Detemirinsuliinista ilmoitettiin 8 kertaa, useimmat ilmoitukset koskivat hypoglykemiaa (5) sekä injektiokohdan reaktioita (2).

### Isotretinoiini

Isotretinoiinin haitoista saatiin yhteensä 12 ilmoitusta ja myös se oli uusi lääkeaine luettelossa. Kahdesti ilmoitettiin syvästä laskimoveritulpasta, maksa-arvojen noususta sekä lihas- tai nivelsäryistä. Yhdessä ilmoituksessa kerrottiin 17-vuotiaan nuorukaisen itsemurha-ajatuksista ja koulutyöstä vetäytymisestä. Isotretinoiinin ja itsemurhien välisestä yhteydestä on käyty paljonkin keskustelua. Kyseessä on harvinainen ilmiö, eikä syy-seuraussuhteesta ole varmuutta.

### Jodia sisältävät varjoaineet

Jodia sisältävät varjoaineet ovat myös kestoosusikkejä. Yhteensä ilmoituksia tuli 45, yksittäisistä aineista eniten jomeprolista (12 ilmoitusta). Varjoainei-

ta koskevat ilmoitukset kuvasivat lähes poikkeuksetta yliherkkyysoireita, kuten nokkosrokkoa ja limakalvo-oireita. Anafylaktinen sokki oli kuvattu kahdessa ilmoituksessa.

### Kirjallisuus

Lääkelaitoksen ohje "Lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittaminen" (1/2005).

Bamias A ym. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005;23:8580-7.

Heikinheimo O ja Lähtenmäki P. Raskauden ehkäisy ja sterilisaatio. Kirjassa (toim. Ylikorkala O ja Kauppila A): Naistentaudit ja synnytykset, 4. painos. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2004.

Palva E. Fluorokinolonit ja tendiniitti – epätavallinen lääkehaitta. TABU 1996;1:18.

Pohjola-Sintonen S ja Kannisto M. Molempien akillesjänneiden repeämä fluorokinolonin komplikaationa. Duodecim 2004;120:975-9.

Poutanen O ja Kiviniemi P. Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä – kiireellistä hoitoa vaativa häiriö. Duodecim 2004;120(2)163-8.

*Lääkelaitokselle kehoitetaan ilmoittamaan todetut ja epäillyt haittavaikutukset, erityisesti kun kyseessä on vakava haittavaikutus, kun epäillään haitallista yhteisvaikutusta toisen lääkkeen kanssa, kun kyseessä on odottamaton haittavaikutus (haittaa ei ole mainittu valmisteyhteenvedossa), kun kyseessä on uuden, vähemmän kuin kaksi vuotta markkinoilla olleen lääkkeen aiheuttamaksi epäilty haitta tai kun haittavaikutuksen ilmaantumistiheys näyttää ilmoittajan mielestä lisääntyvän.*

*Vakavia haittoja ovat*

- ◆ kuolemaan johtaneet,
- ◆ henkeä uhanneet,
- ◆ sairaalahoitoon tai sen pitkittymiseen,
- ◆ pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai kyvyttömyyteen johtaneet haittavaikutukset, sekä
- ◆ synnynnäiset anomaliat/epämuodostumat.

### Lääkelaitos kiittää kaikkia lääkehaitan ilmoittaneita terveydenhuollon ammattilaisia

Haittavaikutuksesta ilmoittaminen on tärkeää, koska erityisesti harvinaiset haitat ja yhteisvaikutukset voivat tulla esiin vasta laajemman lääkekäytön yhteydessä ja erilaisia potilasryhmiä hoidettaessa.

Lääkelaitos ilmoittaa kaikki vakavat haitat Euroopan lääkeviraston haittavaikutustietokantaan, johon kerätään haittailmoituksia kaikista ETA-maista. Lisäksi kaikki haittavaikutukset ilmoitetaan WHO:n haittavaikutustietokantaan, johon yli 90 maata lähettää haittavaikutustietoja. Tällä toiminnalla pyritään lisäämään potilaan lääketurvallisuutta.

### Kommentti artikkeliin

#### Astmalääkkeen maitoproteiini maitoallergiaoireiden pahentajana

TABU numero 1/2006

Viimeisten viiden vuoden aikana allergeenilaboratorioon on tullut useita kyselyitä laktoosia sisältävien inhaloitavien astmalääkkeiden mahdollisista maitoproteiineista allergiaoireiden aiheuttajina. Kyse ei siis ole laktoosi-intoleranssista.

Viime vuonna aloitimme valmisteiden tarkemmat tutkimukset, joissa saatoimme osoittaa, että laktoosia sisältävissä jauheinhalaattoreissa ja muissakin astman ja allergian hoitoon käytetyissä valmisteissa on mitattavia määriä maidon proteiineja.

Määrät ovat todella pieniä – yhdessä lääkeannoksessa nanogrammatasolla tai sen alle (milligramman miljoonasosa), mutta hengitettynä selvästikin riittävästi aiheuttamaan oireita käyttäjälle.

Kuten tohtori Thomas Rintala toteaa, astmalääkityksestä oireilevan, todella herkän maitoallergisen potilaan kohdalla on syytä tarkistaa lääkkeen sisältämät apuaineet ja tarvittaessa vaihtaa lääke laktoosittomaan valmisteeseen.

Soili Mäkinen-Kiljunen, dosentti, kemisti  
Allergeenilaboratorio  
HYKS, Iho- ja allergiasairaala



# Aikuisten diabeteslääkkeiden käyttö ja kustannukset avohoidossa vuonna 2004

*Diabetes on yleistynyt Suomessa viime vuosina merkittävästi. Vuonna 1981 erityiskorvausoikeus diabeteslääkkeisiin oli noin 27 000:lla, vuonna 1995 yli 100 000:lla, ja vuonna 2004 jo 161 305 henkilöllä [1-3]. Artikkelissa kuvataan lääkkeiden käyttöä tyyppin 1 ja tyyppin 2 aikuisdiabeetikoilla.*

Vuonna 2004 Suomessa oli noin 220 000 diabetesta sairastavaa henkilöä (yli 4 % väestöstä), joista jopa noin 190 000 sairasti tyyppin 2 diabetesta [4]. Tyyppin 1 diabetesta eli nuoruustyyppin diabetesta sairasti 30 000 henkilöä, ja sen ilmaantuvuus oli Suomessa vuosituhaten vaihteessa maailman korkein [4, 5]. Tyyppin 1 diabetes johtuu insuliinin puutoksesta: haiman insuliinintuotanto on vähentynyt tai loppunut kokonaan. Tyyppin 2 diabeteksessa verensokerin nousu liittyy sekä insuliinin heikentyneeseen vaikutukseen (insuliiniresistenssiin) että insuliinin häiriintyneeseen erityyseen haimasta. Monet tyyppin 2 diabetesta sairastavista henkilöistä eivät käytä sairautensa hoitoon lääkkeitä, vaan pyrkivät pitämään sen tasapainossa ruokavalion ja liikunnan avulla.

Niemi ja Winell ovat tehneet kartoituksen diabeteksen hoidon laadusta sekä siinä ilmenevistä alueellisista eroista Suomessa vuosina 1988–2002 [6]. Selvityksessä arvioitiin hoidon laatua sydäninfarktien, aivoinfarktien ja alaraaja-amputaatioiden perusteella. Selvänä suuntauksena nähtiin sydän- ja aivoinfarktien sekä amputaatioiden ilmaantuvuuden lasku, kun niiden määrät suhteutettiin diabetesta sairastavien määrään. Koko maan tasolla diabetesta sairastavien kuolleisuusero muuhun väestöön verrattuna pieneni, eli diabetesta sairastavat elävät yhä iakkäämmiksi.

Vuonna 1981 diabeteslääkkeiden

erityiskorvauksiin oikeutettujen henkilöiden vuotuiset lääkekustannukset olivat keskimäärin 120 euroa ja vuonna 1995 jo 370 euroa [1].

Suomen Lääketilaston sairausvaikutustilastojen mukaan miesten (53 % kaikista diabetesta sairastavista) lääkekustannukset olivat keskimäärin 543 euroa ja naisten 491 euroa vuodessa vuonna 2004. Alueellisesti kustannukset vaihtelivat miehillä 497–571 euron ja naisilla 430–516 euron välillä [3]. Suuren sairastavuuden alueita olivat Itä-Savo, Pohjois-Karjala, Etelä-Pohjanmaa, Etelä-Savo ja Kainuu [2].

Lähes kaikki insuliinit ja oraaliset diabeteslääkkeet kuuluivat ylempään 100 prosentin erityiskorvausluokkaan vuonna 2004, ja potilaat maksoivat lääkkeistään itse vain kiinteän ostokertakohtaisen 5 euron omavastuun. On kuitenkin olemassa joitakin uudempiä ja kalliimpia peruskorvattuun kuuluvia lääkkeitä (50 % korvaus 10 euron ostokertaisen omavastuun jälkeen), minkä vuoksi on mahdollista, että kaikilla ei ole ollut varaa näihin lääkkeisiin. Esimerkiksi glarginin-suliinin erityiskorvausoikeus on rajoitettu vain tyyppin 1 diabetesta sairastaville potilaille [7].

Kun potilaan vuotuiset lääkekustannukset ylittivät tietyn kattosumman (604,72 euroa vuonna 2004) tietyllä summalla (16,82 euroa vuonna 2004), kaikki kattosumman yli menevät lääkekustannukset korvattiin.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mitä reseptilääkkeitä käytettiin aikuisten diabeteksen hoidossa sekä miten lääkkeiden käyttö ja lääkekustannukset jakautuivat alueittain ja sosioekonomisesti vuonna 2004. Lääkehoidojen jakautumista tutkittiin hoitosuosituksen pohjalta [1, 7, 8]. Tavoitteena oli kuvata, miten diabeteslääkkeiden käyttö jakautui tulotason, koulutustason, iän, sukupuolen, äidinkielen ja työllisyyden suhteen. Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena (Kela ja Tilastokeskus). Tutkimusmetodologia ja alle 15-vuotiaiden diabeteksen lääkehoitoa koskeva analyysi on esitetty aikaisemmassa TABU-artikkelissa [9].

Tässä artikkelissa lasten lääkehoito on sisällytetty hoitojen ja kustannusten yleiskuvaukseen, mutta erillisiä analyysejä näille ikäryhmille ei ole enää esitetty.

## Lääkkeet ja niiden käyttäjät

Aineisto koostui 97 568 diabetesta sairastavasta henkilöstä (61 % niistä, joilla oli erityiskorvausoikeus vuonna 2004). Sen perusteella diabetes on hieman yleisempi miehillä, varttuneemmilla, vähemmän koulutetuilla, suomenkielisillä ja pienissä kunnissa asuvilla kuin naisilla, nuoremmilla, korkeammin koulutetuilla, muun kuin suomen- tai ruotsinkielisillä ja suurissa kunnissa asuvilla (taulukko 1). Vaikka yli 75-vuotiaita diabetesta

sairastavia naisia on enemmän kuin miehiä, sairastavuus on silti samaa tasoa (kuva 1). Aineiston diabetesta sairastavan miehen mediaani-ikä on välillä 60–64 vuotta (keskiarvo 58 vuotta), kun taas naisen mediaani-ikä on 70–74 vuotta (keskiarvo 63 vuotta). Ikäjakaumat vastaavat myös varsin hyvin muissa tutkimuksissa esitettyjä ikäjakaumia [6]. Diabeteksen erityiskorvauksien alueellinen esiintyvyys on esitetty Suomen Lääketilastossa [3].

Yleisimmät lääkitykset ikäryhmittäin ja sukupuolittain on esitetty kuvassa 1. Kymmenen yleisintä diabeteslääkitystä on esitetty taulukossa 2. Nämä edustavat yhteensä 78 888 henkilön (81 % koko aineistosta) lääkkeitä. Yleisimmät lääkähoidot olivat yksi tai kaksi oraalista veren glukoosipitoisuutta pienentävää lääkettä, esimerkiksi metformiini (A10BA) ja/tai sulfonyyliurea (A10BB). Näistä jompaakumpaa tai molempia käytti 47 172 henkilöä. Hyvin yleistä oli myös pitkävaikutteisen insuliinin (A10AC) käyttö yhdessä metformiinin tai metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa. Analyysissa lyhytvaikutteisten insuliinien ja analogien ATC-ryhmä jaettiin lyhytvaikutteisiin ihmisinsuliineihin (A10AB01) ja pikainsuliineihin (A10AB04/05). Naisten ja miesten lääkähoidot olivat laadultaan hyvin samankaltaisia. Ikäjakaumittaiset erot lääkityksessä olivat erittäin selviä (taulukko 3). Alle 45-vuotiaat käytti-

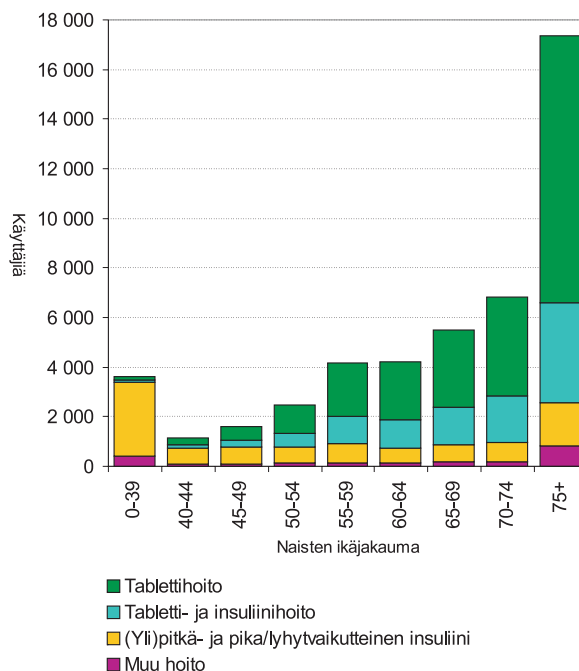
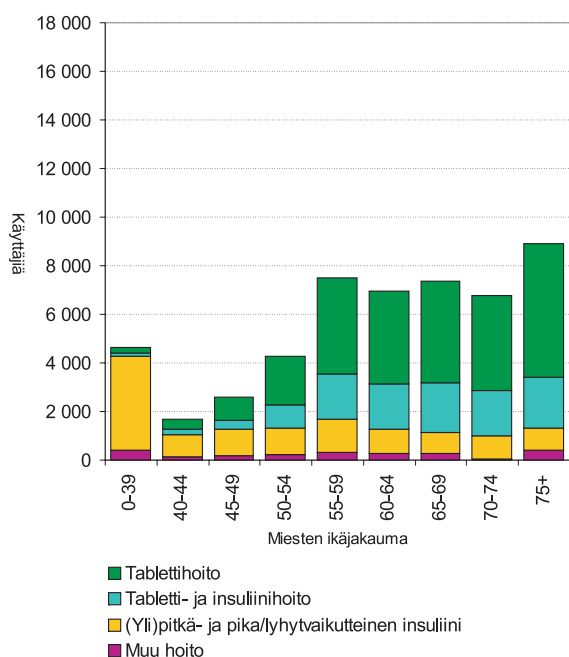
Taulukko 1. Tutkimusaineiston jakautuminen

Muuttuja	% väestöstä	% aineistosta
<b>Sukupuoli</b>		
Mies	49	52
Nainen	51	48
<b>Äidinkieli</b>		
Suomi	92	95
Ruotsi	6	5
Muu	2	1
<b>Koulutustaso</b>		
Ei tutkintoa/perusaste/ei tiedossa	38	61
Toisen asteen tutkinto	37	25
Alin korkea-aste	12	8
Korkeakoulututkinto	13	6
<b>Asuinkunnan koko</b>		
–19 999 asukasta	40	47
20 000–49 999 asukasta	22	21
50 000– asukasta	38	32
<b>Työllisyys</b>		
Työssäkäyvä	43	22
Työtön	6	4
0–14-vuotias	18	2
Opiskelija/koululainen	8	2
Eläkeläinen	22	69
Muu/ei tiedossa	4	2

vät yleensä lyhytvaikutteista ihmisinsuliinia ja/tai pikainsuliinia sekä NPH-insuliinia ja/tai glargininsuliinia, mikä on tyypillistä tyypin 1 diabeteksen hoidossa. Ikäryhmässä 45–49 vuotta noin puolet käytti insuliinia ja puolet ainoastaan oraalisia diabeteslääkkeitä. Yli 50-vuotiaat käyttivät enimmäkseen oraalisia diabeteslääkkeitä.

## Lääkekustannukset

Koko aineiston yhteenlasketut diabeteslääkekustannukset olivat 48 miljoonaa euroa ja korvaukset 46 miljoonaa euroa (95 % kustannuksista). Väestötasolle skaalattuna diabeteksen vastaavat luvut ovat noin 80 miljoonaa ja 76 miljoonaa euroa.



Kuva 1. Diabetesaineiston ikäjakauma ja käytetty lääkahoito miehillä ja naisilla

**Taulukko 2. Kymmenen yleisintä diabeteslääkitystä**

Lääkehoito	Osuus aineistosta %	Kustannusten mediaani euroa/henkilö
Metformiinit (A10BA) + sulfonyyliureat (A10BB)	24	319
Metformiinit	13	109
Sulfonyyliureat	11	128
Metformiinit + pitkävaikutteiset insuliinit (A10AC)	7	551
Metformiinit + sulfonyyliureat + pitkävaikutteiset insuliinit	6	653
Pikainsuliinit (A10AB) + ylipitkävaikutteiset analogit (A10AE)	6	879
Pikainsuliinit + pitkävaikutteiset insuliinit	5	685
Sulfonyyliureat + pitkävaikutteiset insuliinit	3	502
Lyhytvaikutteiset ihmisiin insuliinit (A10AB) + pitkävaikutteiset insuliinit	3	555
Pitkävaikutteiset insuliinit	3	347

Aineiston kaikkien henkilöiden vuotuiset diabeteslääkekustannukset olivat aineistossa keskimäärin 495 euroa (95 %:n CI 492–498). Lasten (0–14 vuotiaat) vuotuiset keskimääräiset lääkekustannukset olivat 626 euroa (n = 1 460, mediaani 556 euroa) [9], miesten (yli 14-vuotiaat) 518 euroa (n = 49 886, mediaani 408 euroa) ja naisten (yli 14-vuotiaat) 466 euroa (n = 46 222, mediaani 375 euroa). Yli 14-vuotiaiden miesten lääkekustannukset olivat merkitsevästi korkeammat kuin samanikäisten naisten (p < 0,05) (kuva 2). Toisaalta nuorempien lääkehoito oli kalliimpaa kuin iäkkäiden, ja miesten erityiskorvausoi-  
keus alkoi keskimäärin vajaat viisi vuotta aiemmin kuin naisten. Muissa tutkimuksissa on raportoitu 7–8 vuoden ikäeroa lääkkeiden käytön aloittamisessa sukupuolten välillä [6].

Vain 269 henkilöä koko aineistosta käytti peruskorvattuja diabeteslääkkeitä. Yleisin peruskorvattu lääke oli glargininsuliini (230 käyttäjää). Tämä johtuu siitä, että lääke on erityiskor-

vattava vain tyypin 1 diabeteksen hoidossa.

Peruskorvattuja diabeteslääkkeitä käyttäneiden henkilöiden keskimääräiset lääkekustannukset olivat miehillä 660 euroa (n = 133) ja naisilla 597 euroa (n = 136), eli merkitsevästi korkeammat (p < 0,01) kuin niiden henkilöiden lääkekustannukset, joiden kaikki lääkkeet kuuluivat erityiskorvausluokkaan. Peruskorvattuja diabeteslääkkeitä käyttäneiden henkilöiden kokonaiskorvausprosentti oli kuitenkin keskimäärin noin 80 %, koska heillä oli käytössään myös ylemmän erityiskorvausluokan lääkkeitä.

Glargininsuliini (A10AE04) ja tiatsolinedionit (A10BG) olivat selvästi kalliimpia kuin muut käytetyt diabeteslääkkeet. Koko aineistosta 8 808 henkilöä käytti glargininsuliinia (18 % insuliinin käyttäjistä ja 9 % aineistosta). Kaikkiaan 2 257 henkilöä käytti tiatsolinedioneja tai niitä sisältäviä yhdistelmävalmisteita.

Merkitseviä eroja löytyi sekä eri lääkehoitojen kustannusten välillä että

saman lääkkeen kustannuksissa sukupuolten välillä (taulukko 4). Merkitsevää kustannuseroa ei kuitenkaan löytynyt oraalisia veren glukoosipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä (A10BA tai A10BB) yhdessä tiatsolinedionien (A10BG) kanssa käyttävien tai oraalisia yhdistelmävalmisteita (A10BD) käyttävien henkilöiden välillä (p = 0,41), eli yhdistelmävalmisteella toteutettu hoito ei ollut merkitsevästi kalliimpi kuin erikseen otettavilla lääkkeillä toteutettu yhdistelmähoito.

### Sosioekonominen asema

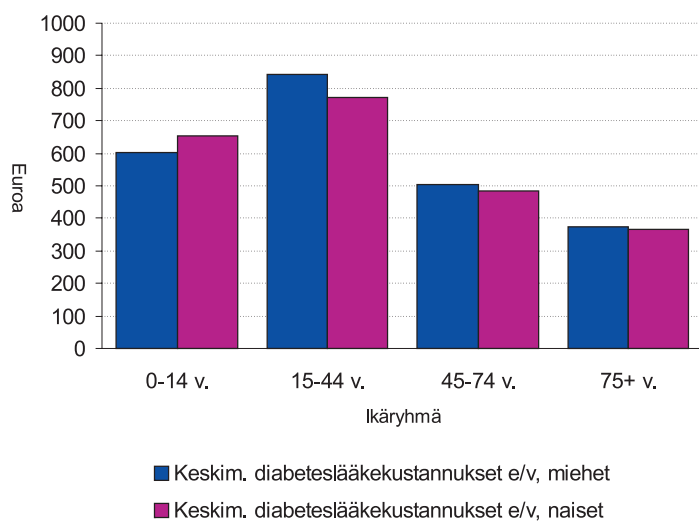
Diabeteksen lääkekustannuksissa löytyi joitakin tilastollisesti merkitseviä eroja päätoimen ja koulutustason suhteen. Keskimääräiset kustannukset olivat suurimmat koululaisilla ja opiskelijoilla (874 euroa/henkilö) ja pienimmät eläkeläisillä (446 euroa/henkilö). Työssäkäyvien keskimääräiset kustannukset olivat 587 euroa/henkilö ja työttömien 558 euroa/henkilö. Erot olivat tilastollisesti merkitseviä.

Ikäryhmä	Lääkehoito	n	% ikäryhmästä
15–44	Pikainsuliinit (A10AB) + ylipitkävaikutteiset analogit (A10AE)	2 775	29
	Pikainsuliinit + pitkävaikutteiset insuliinit (A10AC)	1 895	20
45–49	Metformiinit (A10BA) + sulfonyyliureat (A10BB)	691	17
	Pikainsuliinit + ylipitkävaikutteiset analogit	598	14
50–74	Metformiinit + sulfonyyliureat	15 002	27
	Metformiinit	8 551	15
75+	Metformiinit + sulfonyyliureat	7 693	29
	Metformiinit	5 432	21

**Taulukko 3. Kaksi yleisintä diabeteslääkitysluokkaa ikäryhmittäin**

**Taulukko 4. Tiettyjen diabeteslääkeryhmien käyttäjien lukumäärät ja keskimääräiset kustannukset. Ero sukupuolten välillä on merkitsevä, kun  $p < 0,05$ .**

Lääkkeet	n	Keskim. kustannukset euroina	p (sukupuoli)
<i>Pitkävaikutteiset insuliinit (A10AC) vs. ylipitkävaikutteiset analogit (A10AE)</i>			
A10AC, miehet	17 935	728	$< 0,01$
A10AC, naiset	14 975	674	
A10AE, miehet	3 334	985	$< 0,01$
A10AE, naiset	3 052	849	
A10AC + A10AE, miehet	1 336	1 040	$< 0,01$
A10AC + A10AE, naiset	1 175	903	
<i>Oraaliset veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet (A10BA/A10BB) tiatsolinedioneilla (A10BG) vs. ilman vs. yhdistelmälääkkeet (A10BD)</i>			
A10BA ja/tai A10BB, miehet	34 966	405	$< 0,01$
A10BA ja/tai A10BB, naiset	34 019	379	
A10BA ja/tai A10BB + A10BG, miehet	1 048	638	0,12
A10BA ja/tai A10BB + A10BG, naiset	923	614	
A10BD + mahd. A10BA, A10BB, A10BG, miehet	148	659	0,63
A10BD + mahd. A10BA, A10BB, A10BG, naiset	138	633	
<i>Lyhytvaikutteiset ihmisinsuliinit (A10AB01) vs. pikainsuliinit (A10AB04/05)</i>			
A10AB04/05, miehet	8 144	958	$< 0,01$
A10AB04/05, naiset	6 665	857	
A10AB01, miehet	3 181	725	0,01
A10AB01, naiset	2 382	696	
A10AB04/05 + A10AB01, miehet	971	894	$< 0,01$
A10AB04/05 + A10AB01, naiset	768	786	
pelkästään A10AB04/05, miehet	290	719	0,08
pelkästään A10AB04/05, naiset	332	654	



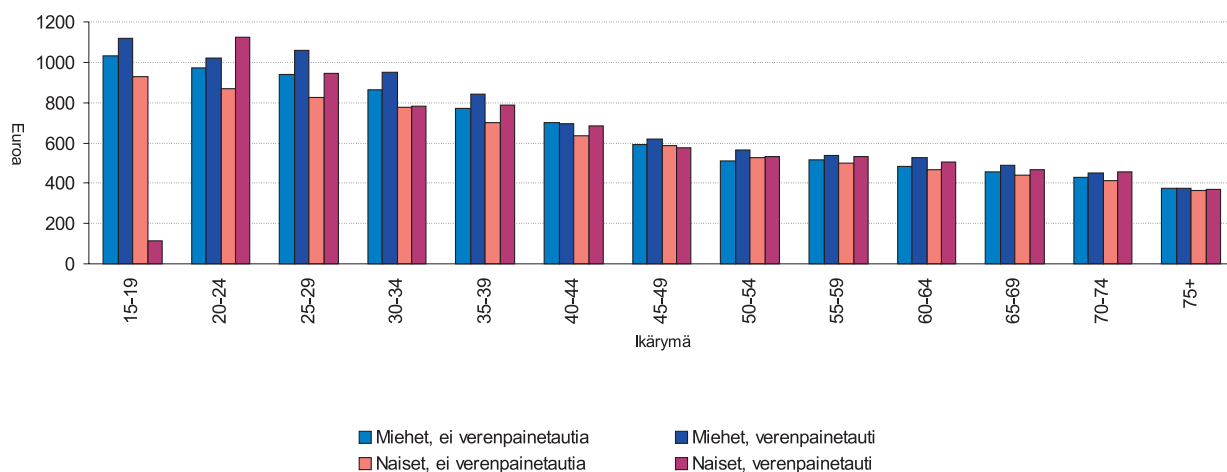
**Kuva 2. Diabeteksen keskimääräiset lääkekustannukset iän ja sukupuolen mukaan**

Kustannuserot olivat pienempiä koulutustason suhteen: toisen asteen tutkinnon suorittaneilla keskimääräiset diabeteslääkekustannukset olivat korkeimmat (552 euroa/henkilö) ja perustutkinnon/ei tutkintoa suorittaneilla tai niillä, joiden koulutuksesta ei ollut tietoa, pienimmät (461 euroa/henkilö). Erot olivat merkitseviä vain näiden kahden ryhmän välillä. Muita tutkintoja suorittaneilla keskimääräiset kustannukset vaihtelivat 534–546 eurossa/henkilö.

Henkilöt, jotka käyttivät peruskorvattuja diabeteslääkkeitä, olivat keskimäärin joitakin vuosia nuorempia ( $p < 0,01$ ) ja heidän tulotonsa oli hieman korkeampi ( $p = 0,01$ ) kuin niillä, jotka käyttivät vain erityiskorvattuja diabeteslääkkeitä. Muissa muuttujissa ei kuitenkaan löytynyt merkitseviä eroja.

Henkilöt, joilla oli erityiskorvaus-oikeus myös verenpainetautiin, käyttivät yleisesti kalliimpia diabeteslääk-





Kuva 3. Diabeteksen lääkehoidon kustannukset iän, sukupuolen ja verenpainetautisairastavuuden mukaan.

keitä kuin ne, joilla ei ollut verenpainetaudin erityiskorvattavuutta (kuva 3). Ero oli merkittävin 20–39-vuotiailla, joilla diabeteslääkehoito oli muutenkin kalliimpaa.

### Käyttö alueittain

Tarkastelemalla alueellisia eroja glargininsuliinin (8 808 käyttäjää) sekä pelkän sulfonyyliurean (11 150 käyttäjää) käytössä arvioitiin uusien hoitomuotojen vakiintumista eri alueille. Alueittaiset vaihtelut olivat suuria. Glargininsuliinia käytettiin eniten Helsingin ja Uudenmaan, Etelä-Karjalan, Pirkanmaan ja Keski-Suomen sairaanhoitopiireissä (9–12 % diabetesta sairastavista) ja puolta harvemmin Itä- ja Etelä-Savon, Keski-Pohjanmaan, Kainuun ja Länsi-Pohjan sairaanhoitopiireissä (4–6 %). Pelkkää sulfonyyliureaa ei käytetty ollenkaan Ahvenanmaalla. Sen käyttö oli selkeästi vähäisintä Pohjois-Karjalan sairaanhoitopiirissä (6 %), mutta huomattavan yleistä Etelä-Pohjanmaan ja Länsi-Pohjan sairaanhoitopiireissä (yli 14 %).

### Pohdintaa

Aineisto edusti kattavuutensa takia hyvin avohoidon diabeteksen lääkehoitoa, joka vastasi lääkevalinnoiltaan hoitosuosituksia. Sosioekonomiset erot lääkehoidoissa ja kustannuksissa olivat melko vähäisiä. Alueellisesti tar-

kasteltuna lääkehoidoissa löytyi kuitenkin selkeitä eroja mm. glargininsuliinin ja sulfonyyliurean käytössä.

Alle 45-vuotiaat käyttivät kalliimpia lääkkeitä kuin heitä vanhemmat henkilöt, mikä selittyy sillä, että insuliinit ovat kalliimpia kuin oraaliset diabeteslääkkeet. Miesten lääkekustannukset olivat suuremmat kuin naisten. Tälle löytyy seuraavia selityksiä: Miehet käyttävät suuremman fyysisen kokonsa vuoksi suurempia annoksia. Toisaalta he hakeutuvat hoitoon myöhemmin, jolloin sairauden tila on vaikeampi, ja lääkityksen määrällinen tarve suurempi. Keski-ikäisillä miehillä on lisäksi naisiin verrattuna enemmän muitakin sydän- ja verisuonisairauksia ja näiden riskitekijöitä, mikä saattaa johtaa tiukempiin diabeteksen hoitotavoitteisiin. Kuitenkin niillä diabetesta sairastavilla aikuisilla, joilla oli lisäksi verenpainetauti, oli keskimäärin vain hieman kalliimmat diabeteslääkkeet.

### Kiitokset

*Haluamme kiittää Kelaa ja Tilastokeskusta tutkimusaineistoista ja Tilastokeskusta aineistojen yhdistämisestä.*

### Kirjallisuus

- [1] Koivisto, V., Uusitupa, M., 1996. Diabeteksen lääkehoito. Kapseli 26, Lääkelaitos ja Kela. Editat, Helsinki.
- [2] Klaukka, T., 2005. Diabetes yleisty merkitävästi vuonna 2004. *Suom Lääkäril* 2005;60:802-803.
- [3] Lääkelaitos & Kela, 2005. Suomen lääketilasto 2004. Helsinki.
- [4] Reunanen, A., 2004. Suomalaisten diabetes: Harvinaisuudesta kansansairaudeksi. *Diabetes ja lääkäri* 2004;33.
- [5] Karvonen, M., Viik-Kajander, M., Moltchanova, E., Libman, I., LaPorte, R., Tuomilehto, J., 2000. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000;23:1516-26.
- [6] Niemi, M., Winell, K., 2005. Diabetes Suomessa. Esiintyvyys ja hoidon laadun vaihtelu. Diabetesliitto ja Stakes, Helsinki. <http://www.stakes.fi/verkkojulk/pdf/rap05/Ra8-2005.pdf>
- [7] Klaukka, T., Helin-Salmivaara, A., Huupponen, R., Idänpään-Heikkilä, J.E., (toim.). Glargininsuliinin käyttö lisääntyy - näyttö hyödyistä? *Suom Lääkäril* 2005;60:46-51.
- [8] Sane, T., Aro, E., Honkasalo, M., Komulainen, J., Nikkanen, P., Tulokas, S., Tulokas, T., Pohjalainen, M., 2005. Tyypin 1 diabeteksen hoitosuositus. Suomen Diabetesliitto ry. Päivitetty 20.12.2005.
- [9] Helmiö, T. Lasten diabeteslääkkeiden käyttö vuonna 2004. *TABU* 2006;1:16-19.

## Erektiohäiriölääkkeistä ja niiden kulutuksesta

Kymmenkunta vuotta sitten tavallinen ihminen ei helposti ryhtynyt puhelemaan erektiosta, saati sen häiriöistä. Suun kautta otettavien erektiohäiriölääkkeiden markkinointi on tehnyt asiasta jokapäiväisessä elämässä vastaan tulevan asian, jos ei muutoin niin ainakin lehdissä ja katumainoksissa. Vuonna 2000 erektiohäiriölääkkeitä käytettiin noin 1,5 miljoonaa ja vuonna 2005 lähes 4 miljoonaa vuorokausiannosta (kuva 1).

### Sildenafili, tadalafil ja vardenafiili

Sildenafili sai myyntiluvan 1998. Sitä seurasivat vuonna 2003 tadalafil ja vardenafiili. Ne vaikuttavat estämällä fosfodiesteriäsi tyyppi 5:tä (PDE5), mikä johtaa paisuvasikudoksen sileän lihaksen relaksaatioon ja verenvirtauk-

sen lisääntymiseen. Erektio paranee näitä valmisteita käyttävistä miehistä noin 60–80 %:lla. Kliinisissä tutkimuksissa lume auttoi noin kolmanneksella miehistä.

Sildenafili ja vardenafiili otetaan 30–60 minuuttia ennen aiottua seksuaalista toimintaa ja niiden vaikutus kestää noin 4–5 tuntia. Ruokailu, erityisesti runsasrasvainen ateria voi hie- man hidastaa imeytymistä. Tadalafilin vaikutusaika on pidempi, jopa yli 30 tuntia, eikä ruokailu vaikuta sen imeytymiseen. Pitkä vaikutusaika lie- nee yksi syy siihen, että tadalafilin markkinaosuus on lisääntynyt nopeasti (kuva 2).

Nämä lääkeaineet eliminoituvat pääasiassa CYP3A4:n kautta, joten sitä estävien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä sildenafilin, tadalafilin ja vardenafiilin pitoisuuksia ja

haittojen mahdollisuutta. Tavallisimpia haittoja ovat päänsärky ja ihon punoitus, muita mahdollisia mm. nenän tukkoisuus ja dyspepsia. Verenpainelääkkeistä alfasalpaajien hypotensio voi voimistua. Nitraattien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

### Apomorfiini

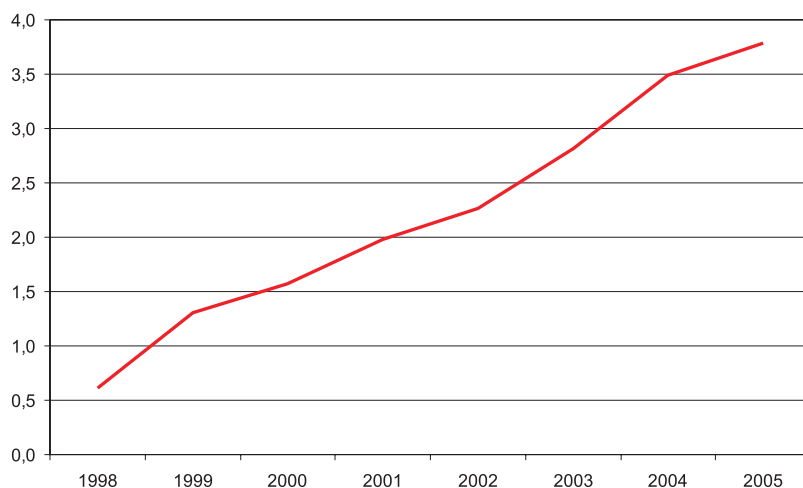
Vuonna 2001 markkinoille tullut, kielen alla liuotettava apomorfiini on sentraalisesti vaikuttava dopamiini-agonisti. Sen dopaminergiset signaalit välittyvät paisuvasikudokseen ja johtavat samansuuntaisiin typpioksidin vaikutusten voimistumiseen kuin PDE5:n estäjillä. Apomorfiini imeytyy nopeasti kielen alta ja erektio alkaa noin 20 minuutin kuluessa. Tämä vaste saavutettiin kliinisissä tutkimuksissa noin puolella miehistä, lumeryhmissä 30–35 %:lla.

Apomorfiinin yleisimmät haitat ovat pahoinvointi ja päänsärky. Sitä ei tule käyttää yhdessä muiden keskushermostossa vaikuttavien dopamiini-agonistien tai -antagonistien kanssa mahdollisten farmakodynaamisten yhteisvaikutusten vuoksi. Varovaisuus on tarpeen myös nitraatteja käyttävillä potilailla.

### Alprostadiili

Alprostadiili tuli kauppaan injektiona vuonna 1997 ja virtsatiepuikkona 1999. Sen käyttöaiheet ovat ensisijaisesti orgaanisista syistä johtuvien erektiohäiriöiden hoito ja tutkiminen. Muiden erektiohäiriölääkkeiden teho edellyttää miehen omaa mielenkiintoa asiaan eli seksuaalista stimuloitumista, mutta prostaglandiini E1-johdos alprostadiili laajentaa paisuvasikudok-

Miljoonaa vuorokausiannosta



Kuva 1. Erektiohäiriölääkkeiden kulutus (miljoona määriteltyä vuorokausiannosta, DDD) vuosina 1998–2005

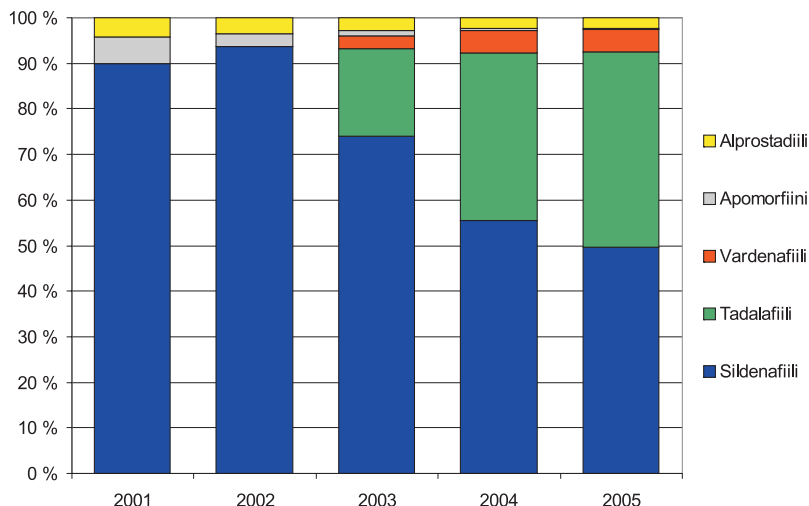
sen verisuonia myös ilman tätä edellytystä.

Injektion jälkeinen kipu siittimessä ja virtsatiepuikon aiheuttama polttelu virtsaputkessa ovat alprostadiilin yleisimmät haitat. Injektion annos joudutaan säätämään tarkasti, jotta vältetään liian pitkittyneiltä erektioilta.

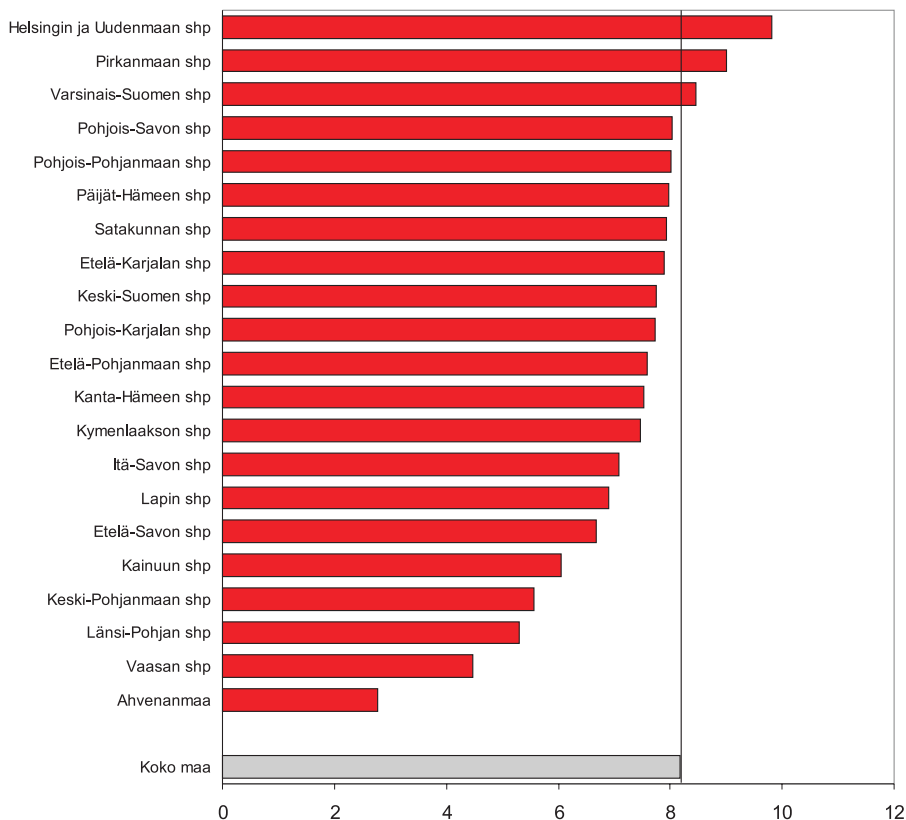
### Kulutustietoja

Viime vuonna erektiolääkkeiden myynti kasvoi 8,6 %. Edellisenä vuonna vastaava luku oli 16,9 %, joten kulutuskäyrän jyrkkyys loiveni hieman ainakin tilapäisesti. Viime vuoden koko lääkemyynti kasvoi 6,7 %.

Kulutuksessa on noin nelinkertainen alueellinen vaihtelu (kuva 3), kun erektiohäiriölääkkeiden kulutus suhteutetaan yli 39-vuotiaisiin miehiin. Ahvenanmaan ja länsirannikon miehet näyttävät selviävän vähimmillä lääkkeillä. Koska kulutusluvut perustuvat tukkumyyntitietoihin, tilasto ei anna tarkkaa tietoa käytöstä tai käyttäjien määristä. Erektiohäiriölääkkeistä maksetaan lääkekorvauksia vain erillisselvitysten perusteella vaikeasta perustaudista johtuvissa vaikeissa erektiohäiriöissä. Koska korvattujen hoitojen osuus käytöstä on hyvin pieni (vuonna 2004 n. 2 000 käyttäjää), ei ole mahdollista saada tietoja siitä, kuinka erektiohäiriölääkkeiden käyttö jakautuu eri-ikäisten miesten kesken.



Kuva 2. Erektiohäiriölääkkeiden kulutuksen jakaantuminen määriteltynä vuorokausiannoksina (DDD) vuosina 2001–2005



Kuva 3. Erektiohäiriölääkkeiden kulutus sairaanhoitopiireittäin vuonna 2005 (DDD/1 000 yli 39-vuotiaasta miestä)

## Geeniterapia

Geeniterapiaan on kiinnitetty valtavasti toiveita vaikeiden sairauksien hoidossa. Toistaiseksi Euroopassa ei ole myönnetty myyntilupaa yhdellekään ihmisille tarkoitettulle geeniterapiavalmisteelle. Lukuisia valmisteita on kuitenkin kehitteillä Suomessakin, jopa kliinisissä tutkimuksissa. Valmisteiden kehittämistä on hidastanut mm. täsmällisten yhteisten EU-ohjeistojen puute. Nykyinen Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitean (CHMP) geeniterapiaohjeisto (CPMP/BWP/3088/99 *Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products*) tukee geeniterapiavalmisteiden myyntiluvan arviointia, mutta ei anna ohjeita niiden kehittämisessä ilmaantuneiden akuuttien ongelmien ratkaisemiseksi. Tällaisia ongelmia ovat olleet mm. virusvektorin aiheuttama vaikea hepatiitti ja kohdesolun maligni transformaatio. Yhteisen foorumin puutteessa EU:n jäsenvaltiot ovat ottaneet erilaisia käytäntöjä mm. kliinisten geeniterapiatutkimusten valvonnassa.

EMEAan perustettiin 1990-luvun loppupuolella geeniterapian asiantuntijaryhmä (*Gene Therapy Expert Group*), joka lähti selvittämään geeniterapian kehittämisen ajankohtaisia ongelmia. Ryhmän asiantuntijoiksi kutsuttiin kansallisten lääkevirastojen ja yliopistojen asiantuntijoita. Lääkelaitoksella on ollut edustus ryhmässä sen perustamisesta lähtien, ja ryhmä on kuullut suomalaisia alan toimijoita. Geeniterapiaryhmän toiminta oli aluksi epävirallista ja siihen osallistui tapauskohtaisesti teollisuuden asiantuntijoita. Ryhmä ylläpitää EMEA:n verkkosivuilla omaa palstaansa ([www.emea.eu.int/human/genetherapy](http://www.emea.eu.int/human/genetherapy)), jossa se esittelee ryhmän esille ottamia ja sille akuutisti langenneita asioita. Yksi tällainen oli X-SCID-immuunipuutos sairauden kliinisen geeniterapialääketutkimuksen yhteydessä todettujen syöpätapausten *on-line*-seuranta ja raportointi CHMP:lle ja sen "kansantajuinen" tieteellinen esitleminen EMEA:n verkkosivuilla.

Viime vuonna geeniterapian asiantuntijaryhmästä tuli yksi EMEA:n virallinen työryhmä: *Gene Therapy Working Party* (GTWP, [www.emea.eu.int/htmls/general/contacts/CHMP/CHMP\\_GTWP.html](http://www.emea.eu.int/htmls/general/contacts/CHMP/CHMP_GTWP.html)). Se koostuu kahdestatoista EMEA:n ja kansallisten viranomaisten nimeämästä, nimenomaan tähän teknologiaan perehtyneestä asiantuntijasta, mukaan lukien EMEA:n muiden työryhmien edustajia. Työryhmä kokoontuu kolme kertaa vuodessa ja sen tarkoituksena on neuvoa CHMP:tä ja muita EMEA:n työryhmiä geeniterapiaa koskevissa tieteellisissä asioissa. Se tuottaa tieteellisiä raportteja niin CHMP:lle kuin myös tavallisen kansalaisen luettavaksi ajankohtaisten geeniterapiaan liittyvien asioiden valaisemiseksi. GTWP osallistuu geeniterapiavalmisteita koskevaan, EMEA:n antamaan tieteelliseen neuvontaan ja tuottaa yhdessä muiden EMEA:n työryhmien kanssa tulevaisuuden tarpeita varten tarvittavaa ohjeistomateriaalia (esimerkiksi geeniterapiatuotteiden valmistuksesta, lentivirusvektoreiden käytöstä, tutkimuksista vieraiden geenien joutumisesta ituradan soluihin). Ohjeistot tai niiden esiasheet (*Concept Paper*) ovat luettavissa EMEA:n verkkosivuilla. Ohjeistojen tarkoitus on opastaa niin geeniterapiavalmisteiden kehittäjiä, tutkijoita kuin myös viranomaisia alan erityisvaatimuksista ja tarpeista myyntilupaansa tähtäävän valmisteen laadun, turvallisuuden ja tehon osoituksen kannalta. Työryhmä neuvoo myös Euroopan komissiota geeniterapiaa koskevissa tieteellisissä kysymyksissä.

Geeniterapiatuotteita kehitetään runsaasti myös USA:ssa ja Japanissa, joten viranomaisohjeiden kansainvälinen yhdenmukaistaminen olisi erittäin hyödyllistä. GTWP osallistuu International Conference on Harmonisation (ICH) -prosessiin aktiivisesti; GTWP laati ensimmäisen ICH-tasoisin geeniterapiaa koskevan ohjeiston keskusteluversion marraskuussa 2005.

Markku Pasanen



## Mitä tapahtuu rohdosvalmisteille?

*Suomen implementoitua lääkedirektiiviin 2001/83/EY tehdyt muutokset muuttuivat myös rohdosvalmisteita koskevat säädökset.*

Termi rohdosvalmiste poistui kansallisesta lainsäädännöstä kokonaan ja sen tilalle tulivat termit kasvirohdosvalmiste ja perinteinen kasvirohdosvalmiste. Lisäksi osalle rohdosvalmisteista joudutaan etsimään paikka muualta kuin edellä mainituista kasviperäisiä vaikuttavia aineita sisältävistä lääkevalmisteryhmistä.

### Tilalle uusia termejä

Rohdosvalmiste-termi tuli Suomen lääkelainsäädäntöön, kun Suomi liittyi Euroopan talousalueeseen (ETA) vuonna 1994 ja otti samalla käyttöön lääkkeitä koskevan EU-lainsäädännön. Kasviperäisiä lääkevalmisteita ei silloin voimassa olleessa lääkedirektiivissä 65/65/EY määritelty erikseen. Kuitenkin tuossa direktiivissä, kuten nykyisessäkin lääkedirektiivissä 2001/83/EY, artiklan 1 lääkeaineiden joukossa mainittiin kasviperäiset aineet, kuten kasvit, kasvin osat, kasvi-eritteet ja uutteen. Nykyiseen lääkedirektiiviin lisätyllä perinteisiä kasvirohdosvalmisteita koskevalla direktiivillä 2004/24/EY tuotiin lääkedirektiiviin ensimmäistä kertaa termi *herbal medicinal product* ja sen määritelmä. Samassa direktiivissä määritellään ensi kertaa myös termi *traditional herbal medicinal product*. Suomen kansallisessa lainsäädännössä termien käännökset ovat kasvirohdosvalmiste ja perinteinen kasvirohdosvalmiste. Sekä kasvirohdosvalmisteen että perinteisen kasvirohdosvalmisteen vaikuttava aine on kasviperäinen.

### Myyntiluvallinen kasvirohdosvalmiste

Kasvirohdosvalmiste on lääkevalmiste, jolle tulee hakea myyntilupa Lääkelai-

tokselta. Myyntilupahakemukseen on liitettävä lääkedirektiivin vaatimusten mukainen dokumentaatio, jolla osoitetaan valmisteen laatu, turvallisuus ja teho. Jos yksityiskohtaisin viittauksin julkaistuun tieteelliseen kirjallisuuteen voidaan osoittaa, että lääkevalmisteen aineosalla tai aineosilla on vakiintunut asema lääkkeellisessä käytössä ja tunnustettu teho sekä hyväksyttävä turvallisuustaso ko. direktiivin mukaisesti, ei prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tulosten toimittamista edellytetä. Kasvirohdosvalmistehakemukset tulevat todennäköisesti useimmissa tapauksissa olemaan vakiintuneeseen lääkinnälliseen käyttöön (*well-established use, WEU*) perustuvia kirjallisuushakemuksia.

### Rekisteröitävä perinteinen kasvirohdosvalmiste

On kuitenkin paljon sellaisia kasviperäisistä aineista valmistettuja tuotteita, joiden pitkästä lääkkeellisestä käyttöperinteestä huolimatta ei ole olemassa tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi tieteellisiä tutkimustuloksia tai riittävää tieteellistä kirjallisuutta. Tällaiset perinteiset kasvirohdosvalmisteet tulee rekisteröidä direktiivin 2004/24/EY vaatimusten mukaisesti. Samalla tulee pitää mielessä, että perinteisen kasvirohdosvalmisteen laatu on osoitettava asianmukaisin tutkimuksin valmistekohtaisesti kuten tavallisen kasvirohdosvalmisteenkin.

Rekisteröinti perinteiseksi kasvirohdosvalmisteksi ei voi tulla kyseen, jos valmisteelle voidaan myöntää myyntilupa kasvirohdosvalmisteenä tai se voidaan rekisteröidä homeopaattiseksi valmisteeksi. Perinteisen kasvirohdosvalmisteen kohdalla kaikkien artikla 16 a:ssa (vrt. lääkelaki 22

§ 1 momentti) mainittujen rekisteröinnin edellytysten tulee täyttyä. Lisäksi tulee ottaa huomioon, että kyseisen lääkevalmisteen tai sitä vastaavan valmisteen on tullut olla käytössä lääkkeenä yhtäjaksoisesti vähintään 30 vuoden ajan ennen hakemuksen teko-päivää ja tästä vähintään 15 vuotta Euroopan yhteisön alueella. Perinteiset kasvirohdosvalmisteet voivat kasviperäisten vaikuttavien aineiden lisäksi sisältää vitamiineja ja kivennäisaineita, joiden tarkoitus on edistää kasviperäisten vaikuttavien aineiden vaikutusta.

### Monografiat ja luettelo

Perinteisten kasvirohdosvalmisteiden direktiivi sisältää ohjeet myös uuden kasvirohdosvalmistekomitean (*Committee for Herbal Medicinal Products, HMPC*) perustamisesta EMEAan.

Eräs kasvirohdosvalmistekomitean tehtävistä on laatia valmisteyhteenvedon muodossa olevia kasvimonografioita (yhteisömonografiat) sekä kasvirohdosvalmisteille että perinteisille kasvirohdosvalmisteille. Näiden monografioiden on tarkoitus toimia pohjana yhdenmukaistettaessa teho- ja turvallisuusarviointoja tunnustamis- ja hajautetussa hakemusmenettelyssä. Jä-

#### Kasvirohdosvalmistekomitea (HMPC)

- ♦ yksi Euroopan lääkevirkaston alaisista tieteellisistä komiteoista
- ♦ perustettu direktiivin 2004/24/EY pohjalta
- ♦ aloittanut toimintansa syksyllä 2004
- ♦ tehtävät säädetty direktiivillä
- ♦ jokaisesta jäsenvaltiosta yksi varsinainen jäsen ja yksi varajäsen, lisäksi mahdollisuus viiteen erityisen tieteellisen pätevyyden perusteella valittuun lisäjäseneen
- ♦ toimikausi kolme vuotta, voidaan uusia

**Kasvirohdosvalmiste** (herbal medicinal product) on lääkevalmiste, jonka vaikuttava aine on kasvipäinen aine (herbal substance) tai kasvirohdostuote (herbal preparation) tai näiden yhdistelmä.

**Perinteisellä kasvirohdosvalmisteella** (traditional herbal medicinal product) tarkoitetaan sellaista ihmiselle tarkoitettua lääkevalmistetta, jonka vaikuttavina aineina on kasvipäisiä aineita, kasvirohdostuotteita tai niiden yhdistelmiä. Lisäksi sen on täytettävä lääkelain 22 §:n 1 momentissa säädetty rekisteröinnin edellytykset. Perinteinen kasvirohdosvalmiste voi sisältää myös vitamiineja ja kivennäisaineita, jos ne edistävät kasvipäisten vaikuttavien aineiden vaikutusta.

**Kasvipäisellä aineella** (herbal substance) tarkoitetaan yleensä kuivattuja mutta myös tuoreita kokonaisia tai paloitteluja kasveja, kasvinosia, leviä, sieniä ja jäkäliä. Myös tietyt kasvinesteet, joita ei ole erityisesti käsitelty, katsotaan kasvipäisiksi aineiksi. Euroopan farmakopeassa kasvipäisen aineen määritelmä on sama, mutta käytetty termi on herbal drug.

**Kasvirohdostuotteella** (herbal preparation) tarkoitetaan tuotetta, joka on saatu kasvipäisiä aineita käsittelemällä, esimerkiksi uutamalla, tislamalla, puristamalla, fraktioimalla, puhdistamalla, konsentroimalla tai käymisen avulla. Kasvirohdostuotteita ovat muun muassa hienoksi paloittellut tai jauhetut kasvipäiset aineet, tinktuurat, uutteet, haihtuvat öljyt, puristetut mehut ja käsitellyt kasvinesteet. Euroopan farmakopeassa käytetään kasvirohdostuotteesta vastaavaa määritelmää ja termiä herbal drug preparation.

**Rohdosvalmisteella** tarkoitettiin aikaisemmin voimassa olleessa lääkelaissa sellaista perinteisesti lääkkeellisesti käytettyä valmistetta, jonka vaikuttava ainesosa tai ainesosat olivat peräisin kasvi- tai eläinkunnasta, bakteereista tai kivennäisaineista (Lääkelaki 21 § 2 mom.).

senvaltioiden tulee myyntilupa- tai rekisteröintihakemusta käsitellessään ottaa huomioon voimassa olevat yhteisömonografiat, jos sellaisia on olemassa. Kun uusia yhteisömonografioita valmistuu, rekisteröinnin haltijan on harkittava, edellyttävätkö ne muutoksia rekisteröintiäsiakirjoihin. Muutoksista on ilmoitettava asianmukaisesti. Luonnosvaiheessa olevia yhteisömonografioita voi kommentoida, kun ne julkaistaan EMEAn verkkosivuilla.

Lisäksi kasvirohdosvalmistekomitea laatii Euroopan komissiolle luettelohdotuksen perinteisissä kasviroh-

dosvalmisteissa käytettävistä kasvipäisistä aineista, kasvirohdostuotteista ja niiden yhdistelmistä. Jos perinteisen kasvirohdosvalmisteen rekisteröintihakemus koskee luetteloon kuuluvaa kasvipäistä ainetta tai kasvirohdostuotetta tai niiden yhdistelmää, osaa hakemuksessa normaalisti vaadittavista tiedoista ei tarvitse toimittaa. Kun luettelosta poistuu joku kasvipäinen aine, kasvirohdostuote tai niiden yhdistelmä, luetteloon perustuva rekisteröinti peruutetaan, ellei täydentäviä asiakirjoja toimiteta kolmen kuukauden kuluessa viranomaiselle.

## Rohdosvalmisteet jatkossa

Aikaisemman lääkelainsäädännön mukaisia rohdosvalmisteita on Suomen markkinoilla vielä joitain vuosia. Ne poistuvat sieltä vähitellen siirtyen joko myyntiluvallisiksi kasvirohdosvalmisteiksi, rekisteröidyiksi perinteisiksi kasvirohdosvalmisteiksi, myyntiluvallisiksi muiksi lääkkeiksi tai homeopaat-tisiksi tai antroposofisiksi valmisteiksi. Joidenkin rohdosvalmisteiden kohdalla voi olla mahdollista luokitella valmiste elintarvikelainsäädännön alaiseksi ravintolisäksi. Tällainen tapaus voi tulla kyseeseen silloin, kun valmiste voidaan luokitella ei-lääkkeeksi. Ehdon, jonka mukaan valmisteelle ei esitetä mitään lääkkeellistä käyttötarkoitusta, täytyy kuitenkin samalla toteutua.

Myyntiluvan haltijoita on ohjeistettu kirjeitse sekä Lääkelaitoksen verkkosivuilla: [www.laakelaitos.fi](http://www.laakelaitos.fi) – Lääketeollisuus – Rohdosvalmiste – Rohdosvalmisteita koskevat voimaantulosäännökset.

### Luettavaa

Lääkelaitoksen verkkosivuilla ([www.laakelaitos.fi](http://www.laakelaitos.fi)) esitetty aihetta koskeva ohjeistus, Lääkelaitoksen määräykset ja ohjeet, lääkelaki ja -asetus

Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)) esitetty ohjeistus sekä kasvirohdosvalmistekomitean (HMPC) kokoonpanoa ja työskentelyä koskevat sivut

Euroopan komission verkkosivuilla ([www.pharmacos.eu.int](http://www.pharmacos.eu.int)) esitetty EU-lainsäädäntö ja ohjeistus



Uudessa lääkelainsäädännössä ei enää ole termiä rohdosvalmiste. Rohdosvalmisteelle, joka ei ole perinteinen kasvirohdosvalmiste, tulee hakea myyntilupa.

# Lateksikäsineen oikea valinta tärkeä

*Lääkelaitos on teettänyt viimeisen kymmenen vuoden aikana useita tutkimuksia lateksikäsineiden luonnonkumin allergeenipitoisuudesta. Tutkimukset ovat osoittaneet, että käsineiden keskimääräiset allergeenipitoisuudet ovat jatkuvasti pienentyneet lukuun ottamatta kahta viimeistä vuotta.*

Vuonna 2005 markkinoilla olleista käsineistä tehdyn tutkimuksen perusteella näyttää kuitenkin siltä, että suotuisa kehitys ei ole jatkunut, vaikkakaan kyse ei ole suurista eroista allergeenimäärissä. Tilannetta voidaan pitää edelleen hyvänä, sillä 20 eri valmistajan 84 tutkitusta lateksikäsineityypistä 26 %:ssa ei ollut osoitettavissa allergeeneja, ja 46 %:ssa allergeenipitoisuus oli pieni.

## Yleistä

Lateksista eli luonnonkumista valmistettujen leikkaus- ja tutkimuskäsineiden on tiedetty aiheuttaneen allergisia reaktioita käyttäjille. Ensimmäiset havainnot on tehty jo vuonna 1979. Oireisiin kuuluvat mm. paikallinen tai yleistynyt nokkosihottuma, kutina, käsiekslema, konjunktiviitti, nuha, astma ja jopa anafylaktinen sokki. Riskiryhmiä ovat mm. usein käsineitä käyttävä terveydenhuoltohenkilökunta, erityisesti lääkärit ja leikkaussalihoitajat, hammaslääkärit ja hammashoitajat, talous- ja suojakäsineiden käyttäjät, ruoka-aineallergiset pikkulapset, atoopikot, käsi-ihottumaa sairastavat ja esimerkiksi selkärankahalkiopotilaat. Herkistyminen luonnonkumille diagnosoidaan ihopistokokeella tai osoittamalla lateksi-spesifisiä IgE-luokan vasta-aineita seerumissa. Allergia selviää joko yksiselitteisistä oireista tai sitten käsineallergiatestikokeella. Parin viime vuosikymmenen aikana suojakäsineiden käyttö on yleistynyt

tartuntatautiriskien seurauksena. Suojakäsineiden käyttö on puolestaan lisännyt lateksille herkistyneiden henkilöiden lukumäärää. Lateksiallergiaa on tutkimusten mukaan < 1 %:lla väestöstä ja 3–10 %:lla terveydenhuoltohenkilökunnasta (1).

Kun käsineiden käyttäjillä ja potilailla havaittiin luonnonkumiallergiaa (välitön I tyypin reaktio kumipuun lateksin valkuaisaineille), valmistajat ja viranomaiset ryhtyivät toimenpiteisiin terveydenhuollossa käytettävien lateksituotteiden allergeenipitoisuuden pienentämiseksi. Lääkelaitos alkoi seurata Suomessa markkinoilla olevien lateksikäsineiden allergeenipitoisuuksia vuonna 1994. Tutkimukset on toteutettu yhteistyössä Kansanterveyslaitoksen immunobiologian laboratorion ja Tampereen yliopistollisen sairaalan iho- ja sukupuolitautien klinikan kanssa. Vastuullisina tutkijoina ovat olleet emeritusprofessori Timo Palo-suo ja dosentti Kristiina Turjanmaa.

Suomessa on kehitetty kaupallinen kvantitatiivinen testimenetelmä (FITkit™), jolla allergeenien tarkka pitoisuus voidaan mitata. Tämän testin ja perinteisten IgE-pohjaisten menetelmien vertailussa (2) on todettu erittäin merkittävä korrelaatio käsineuutteiden kokonaisallergeenisuuden, ihopistotestireaktiivisuuden ja neljän kliinisesti merkittävän lateksiallergeenin (Hev b1, Hev b3, Hev b5 ja Hev b6.02) summan välillä. Vuoden 2005 tutkimuksessa käytettiin tätä kauppal-

lista testimenetelmää. Testissä käsineuutteista liuenneet allergeenit tartutetaan monoklonaalisten vasta-aineiden avulla ELISA-levyille. Allergeenit osoitetaan spesifisesti entsyymikonjugoiduilla monoklonaalisilla vasta-aineilla, jotka reagoivat toisia allergeenimolekyyleissä olevia rakenteita (epitoppeja) vastaan. Kuudessa aikaisemmassa tutkimuksessa perustekniikkana oli käytetty lateksi-IgE-ELISA-inhibitio-tekniikkaa. Sen käyttäminen näissä markkinatutkimuksissa on nyt lopetettu, koska useamman lateksiallergeenisuuden ihmisen seerumiseosta, jossa on tarvittava IgE-luokan lateksiallergeenivasta-aineiden kirjo ei ole riittävästi saatavilla.

## Käsineiden vaatimukset ja markkinoille tulon edellytykset

Leikkaus- ja tutkimuskäsineiden turvallisuutta ja suorituskykyä koskevat vaatimukset niiden käyttöön ottamiseksi ja markkinoille saattamiseksi tulivat voimaan vuonna 1995 (3), kun Suomen terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskeva lainsäädäntö harmonisoitiin Euroopan lääkinnällisiä laitteita koskevan direktiivin mukaiseksi (4). Näin ollen ns. kolmansissa maissa toimivien valmistajien on noudatettava samoja turvallisuutta ja toimivuutta koskevia vaatimuksia. Lateksikäsineiden tuotantolaitokset ovatkin pääasiassa Thaimaassa, Indonesiassa ja Malesiassa, missä ovat myös kumiraa-



ka-aineen tuottajat.

Lateksin yhteensopivuus kudosten, solujen ja elimistön nesteiden kanssa on edelleen haaste. Sen sisältämien valkuaisaineiden poistaminen käsineiden raaka-aineesta on ongelmallista, sillä täysin ilman luonnonkumivalkuaisaineita lateksikäsineitä ei voi tehdä. Tuotantovaiheessa käytettäviä menetelmiä tehostamalla voidaan kuitenkin allergiaa aiheuttavien valkuaisaineiden pitoisuutta pienentää merkittävästi. Haitalliset valkuaisaineen osat on tunnistettu ja kaksi niistä on osoitettu käsineissä luonnonkumin merkittävimiksi pääallergeeneiksi (Hev b5 ja Hev b6.02). Kaksi muuta FIT-kitillä tutkittavaa allergeenia (Hev b1 ja Hev b3) ovat haitallisia selkärangakahalkiopotilaille.

Käsineiltä vaaditaan hyviä kemiallisia, fysikaalisia ja biologisia ominaisuuksia. Luonnonkumista valmistetuilla käsineillä on hyvät suojaominaisuudet, kestävyys ja joustavuus, joten luonnonkumi on allergiariskistä huolimatta edelleen tärkein käsinemateriaali. Lainsäädännön yleisiä vaatimuksia täydentämään on laadittu eurooppalaisia harmonisoituja standardeja (5).

Valmistajan on tehtävä käsineille riskianalyysi, jossa on tarkasteltava käytettävyyshyötyä ja punnittava sitä riskejä vastaan. Kudossyhteensopivuuden lisäksi on arvioitava myös käsineiden kanssa käytettävien aineiden sopivuus ja niiden vaikutukset käsinemateriaaliin.

Allergiaa aiheuttavien proteiinien pitoisuuden madaltaminen tapahtuu valmistusprosessin eri vaiheissa. Valmistajan on osoitettava ja dokumentoitava ne ratkaisut, joita on tehty allergeenipitoisuuden pienentämiseksi tai allergeenien poistamiseksi.

Euroopan unionissa ei ole asetettu yhteisesti hyväksyttyä raja-arvoa sallitulle allergeenipitoisuudelle. EU:n komission tieteellisen komitean (6) kannanotossa on todettu, että allergeenien

määrä on saatava niin pieneksi kuin mahdollista (*as low as reasonably possible, ALARP*). Liukenevien proteiinien määrän mittaamiseen yleisesti valmistajien tuotannossa käyttämät menetelmät (*Modified Lowry* ja *Amino acid assay analysis*) mittaavat vain kokonaisproteiinien määriä, eivät allergeenisovia proteiineja, joten niitä ei voi käyttää 'turvallisen' allergeenipitoisuuden tason määrittämisessä.

Riskiä ei kuitenkaan voi käytännössä poistaa kokonaan, joten käyttäjälle on annettava pakkausmerkinnöissä käsineen turvallista käyttöä ja asianmukaista säilytystä koskevat tiedot. Euroopan komission julkaisema opas valmistajille ja vaatimustenmukaisuuden arviointeja suorittaville ilmoituksille tarkastuslaitoksille antaa käytännön neuvoja riskinarviointia varten (7). Se sisältää ohjeita valmistusprosessin hallinnasta ja pakkausmerkinnöistä. Oppaassa on mm. suositeltu, että lateksia sisältävien tuotteiden pakkauksessa selkeästi kerrotaan, että se sisältää lateksia eli luonnonkumia, ja että tuote voi aiheuttaa anafylaktisen reaktion lateksille allergisille henkilöille. Termejä 'melko turvallinen', 'vähäinen allergeenisuus', 'hypoallergeeninen' ja 'matalaproteiininen' ei saa käyttää, koska ne antavat perusteettomasti vaikutelman allergeenien määrästä.

Pakkaustekstistä pitää käydä selvillä, onko käsi puuteroitu vai puuteriton. Puuterillisten leikkauskäsineiden pakkauksissa tulee olla ohjeet puuterijäämien aiheuttaman kudosalistuksen minimoimiseksi.

Steriileistä käsineistä annettavia erityisiä tietoja ovat valmistuspäivä, viimeinen käyttöpäivä ja sterilointimenetelmä. Pakkauksissa on oltava steriloinnin toteutumista osoittava indikaattori.

Suomessa edellytetään, että pakkausmerkinnöissä on oltava turvallisen käytön edellyttämät tiedot suomeksi

ja ruotsiksi, mutta muut tiedot voidaan antaa englanninkielellä. Valmistajat suosivat muiden tietojen antamisessa yleensä standardin (EN-980) mukaisia symboleja.

## Käsinetutkimuksen 2005 tulokset

Läkelaitoksen teettämässä käsinetutkimuksessa 2005 allergeenitasot on ryhmitelty aiemmista tutkimuksista poiketen viiteen kategoriaan. Uusi ryhmittely perustuu vertailuihin aikaisempien menetelmien kanssa (8). FITkitin ilmaisemat arvot ilmoitetaan neljän käsiineallergeenin yhteismääränä painoysiköissä yhdessä grammassa käsinettä. Ryhmät ovat seuraavat:

- ◆ Hyvin pieni (*very low*) allergeenipitoisuus (ei mitattavissa, eli neljän allergeenin summa on alle 0,03 µg/g)
- ◆ Pieni (*low*) allergeenipitoisuus (0,03–0,14 µg/g)
- ◆ Raja-alue (*borderline*) allergeenipitoisuus (0,15–0,29 µg/g)
- ◆ Kohtalainen (*moderate*) allergeenipitoisuus (0,30–1,14 µg/g)
- ◆ Suuri (*high*) allergeenipitoisuus (≥ 1,15 µg/g).

Tutkituista 84 käsinetyypistä ryhmään 'hyvin pieni' ja 'pieni allergeenipitoisuus' sijoittui 39 käsinetyyppiä. Näistä 22 käsiineessä ei ollut lainkaan mitattavia määriä allergeeneja. Lähes puolet markkinoilla olevista käsiineistä kuului pieniallergeenisten luokkaan. Raja-alueella oli 7 käsinettä ja kohtalainen pitoisuus oli 25 käsiineessä. Käsiineissä oli kuitenkin edelleen 13 sellaista, jotka ylittivät suuren pitoisuuden rajan. Käsiineitä, joissa on kohtalaisesti suurentunut tai suuri pitoisuus ei voi suositella käytettäväksi, koska niiden käytössä on merkittävä terveysriski.

Vaikka tutkimus koski kunkin valmistajan toimittamaa tiettyä erää, se



osoittaa, että eräillä valmistajilla on jo tuotannossaan keinot allergeenimäärien pienentämiseen. Voidaan olettaa, että markkinoilla on riittävästi sellaisia käsiteitä, jotka sisältävät luonnonkumin allergeeneja niin vähän, että ne soveltuvat useimmille herkistyneille ja allergiastaan tietämättömille henkilöille (hyvin pieni tai pieni allergeenipitoisuus). Henkilöiden, joilla on todettu lateksiallergia, on turvallisinta valita luonnonkumittomat tai hyvin pienen allergeenipitoisuuden omaavat käsiteet, joita on myös useita tyyppisiä markkinoilla. Täysin lateksittomat käsiteet ovat välttämättömät käsiteltäessä luonnonkumiallergisia potilaita terveydenhuollossa.

Lähes kaikissa (n. 90 %) tutkimuksissa käsinpakkauksissa oli merkintä, että *tuote sisältää lateksia* ja varoitus, että *lateksi voi aiheuttaa allergisia reaktioita*. Tieto ohjaa lateksille herkistynyttä käyttäjää valitsemaan käsiteet, jotka eivät sisällä lainkaan lateksia. Tutkittujen käsiteiden pakkauksissa oli muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta muut vaaditut tiedot.

Pakkausmerkintätietojen kieliväitelmien täyttämisenä oli puutteita. Mahdollisuudet vaikuttaa kolmansissa maissa toimiviin valmistajiin pakkausmerkintäkielen korjaamiseksi ovat vähäiset. Tiukat kansalliset kielivaatimukset voivat aiheuttaa sen, että muuten hyviä tuotteita voi jäädä pois Suomen markkinoilta, koska valmistaja ei halua tehdä muutoksia pientä markkina-aluetta varten. Eri osapuolten yhteistyöllä ja tiedotuksella tilannetta pyritään kuitenkin parantamaan.

## Jatkuva laadun parantaminen

Lateksikäsiteiden allergeenipitoisuustutkimuksia on tehty Suomessa vuodesta 1994 lähtien. Tutkimus on aina koskenut valmistajan tiettyä ajankohtana markkinoilla olevaa tiettyä

käsite-erää. Tutkimusten tarkoituksena on ollut seurata, miten valmistajien käsiteiden allergeenipitoisuudet ovat muuttuneet, kun allergiariskien on kiinnitetty huomiota kansainvälisissä tutkimuksissa ja allergeenipitoisuutta koskevia tutkimustuloksia on julkaistu. Käsiteen valinnalla on suuri merkitys sekä lateksiallergian ehkäisyssä että lisääntymisessä. Tarjousmenettelyyn tulisi ottaa tavaksi pyytää tiedot valmistajalta tilattavan käsite-erän allergeenipitoisuutta osoittavasta testituloksesta.

Valmistajien tuotannon laadun vertailu on vaikeaa käsiteiden eräkohtaisiin tutkimustuloksiin perustuen, koska käsiteiden kaupananimikkeet muuttuvat usein. Silloin kun se on ollut mahdollista, on havaittu, että saman valmistajan tuotannossa saattaa olla epätasaisuutta, joten minkäänlaisia johtopäätöksiä ei voi tehdä luotettavista valmistajista. Kymmenen vuoden kuluessa tilanne on kuitenkin parantunut melkoisesti.

Lateksikäsiteiden allergeenipitoisuuden pienentämisessä on edettävä monella tavalla, kuten kehittämällä standardeja ja laatuvaatimuksia, viranomaisten markkinavalvontayhteistyötä, käsinetuotannon valvontaa ja tutkimustyötä.

*Lääkelaitoksen teettämä tutkimus julkaistaan TLT-Infona ja se on tulostettavissa Lääkelaitoksen verkkosivuilta [www.laakelaitos.fi/julkaisut/laitteet/kasineet/](http://www.laakelaitos.fi/julkaisut/laitteet/kasineet/)*

## Kirjallisuus

1. Turjanmaa K, Alenius H, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosuo T: Natural rubber latex allergy. *Allergy* 1996; 51: 593-602

2. Palosuo T, Alenius H, Turjanmaa K: Quantitation of latex allergens. *Academic Press. Methods* 2002; 27: 52-58.

3. Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista 1505/1994

4. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 93/42/ETY lääkinnällisistä laitteista.

5. SFS-standardit:

EN 455-1, Terveydenhuollossa käytettävät kertakäyttöiset käsiteet. Osa 1: Reiättömyyttä koskevat vaatimukset ja testaaminen 2000

SFS-EN 455-2, Terveydenhuollossa käytettävät kertakäyttöiset käsiteet. Osa 2: Fysikaalisia ominaisuuksia koskevat vaatimukset ja testit 2000

SFS-EN 455-3, Medical gloves for single use. Part 3: Requirements and testing for biological evaluation 2000

SFS-EN ISO 14971 Terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet. Riskinhallinnan soveltaminen terveydenhuollon laitteisiin ja tarvikkeisiin 2001

SFS-EN ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices 2003

6. Opinion on Natural rubber latex allergy, adopted by SCMPMD on 27 June, DOC sanco/SCMPMD/2000/0009/Final

7. Guidelines on Medical Devices, MED-DEV. 2.5/9 rev. 1, 02-2004

8. Timo Palosuo, suullinen tiedonanto, 2006

# WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien (rINN) luettelo 54

Latinankielinen nimi Latinskt namn	Englanninkielinen nimi Engelskt namn	Ruotsinkielinen nimi Svenskt namn	Suomenkielinen nimi Finskt namn
Acidum salclobuzicum	Salclobuzic acid	Salklobuzinsyra	Salklobutsiinihappo
Ancrivirocum	Ancriviroc	Ankrivirok	Ankriviroki
Aplindorum	Aplindor	Aplindor	Aplindori
Atilmotinum	Atilmotin	Atilmotin	Atilmotiini
Avanafilum	Avanafil	Avanafil	Avanafiili
Balicatibum	Balicatib	Balikatib	Balikatibi
Becatecarinum	Becatecarin	Bekatekarin	Bekatekariini
Becocalcidiolum	Becocalcidol	Bekokalcidiol	Bekokalsidioli
Bemotrizinolum	Bemotrizinol	Bemotrizinol	Bemotritsinoli
Besilesomabum	Besilesomab	Besilesomab	Besilesomabi
Bisoctrizolum	Bisoctrizol	Bisoktrizol	Bisoktritsoli
Canfosfamidum	Canfosfamide	Canfosfamid	Kanfosfamidi
Ceftobiprolum	Ceftobiprole	Ceftobiprol	Keftobiprol
Ceftobiprolum medocarilum	Ceftobiprole medocaril	Ceftobiprolmedokaril	Keftobiprolimedokariili
Cintredekinum besudotoxum	Cintredekin besudotox	Cintredekinbesudotox	Sintredekiinibesudotoksi
Davasaicinum	Davasaicin	Davasaicin	Davasaisiini
Deferitritum	Deferitritin	Deferitritin	Deferitriini
Delmitidum	Delmitide	Delmitid	Delmitidi
Deutolperisonum	Deutolperisone	Deutolperison	Deutolperisoni
Efipladibum	Efipladib	Efipladib	Efipladibi
Elomotecanum	Elomotecan	Elomotekan	Elomotekaani
Embeconazolum	Embeconazole	Embekonazol	Embekonatsoli
Epoetinum zeta	Epoetin zeta	Epoetin zeta	Epoetiiniitseta
Eritoranum	Eritoran	Eritoran	Eritoraani
Etalocibum	Etalocib	Etalocib	Etalosibi
Farampatorum	Farampator	Farampator	Farampatori
Forodesinum	Forodesine	Forodesin	Forodesiini
Galsulfasum	Galsulfase	Galsulfas	Galsulfaasi
Glucarpidasum	Glucarpidase	Glukarpidas	Glukarpidaasi
Ibctadekinum	Ibctadekin	Ibctadekin	Ibctadekiini
Icomucrum	Icomucret	Ikomukret	Ikomukreetti
Inotuzumabum ozogamicinum	Inotuzumab ozogamicin	Inotuzumabozogamicin	Inotutsumabiotsogamisiini
Isalmadolum	Isalmadol	Isalmadol	Isalmadoli
Ispinesidum	Ispinesid	Ispinesid	Ispinesibi
Levotofisopamum	Levotofisopam	Levotofisopam	Levotofisopaami
Linaprazanum	Linaprazan	Linaprazan	Linapratsaani
Morphini glucuronidum	Morphine glucuronide	Morfinglukuronid	Morfiiniglukuronidi
Naveglitazarum	Naveglitazar	Naveglitazar	Naveglitatsaari
Omocianinum	Omocianine	Omocianin	Omosianiini
Peliglitazarum	Peliglitazar	Peliglitazar	Peliglitatsaari
Pemaglitazarum	Pemaglitazar	Pemaglitazar	Pemaglitatsaari
Perflisobutanum	Perflisobutane	Perflisobutan	Perflisobutaani
Piclozotatum	Piclozotan	Piklozotan	Piklotsotaani
Pralatrexatum	Pralatrexate	Pralatrexat	Pralatreksaatti
Radoterminum	Radotermin	Radotermin	Radoterminiini
Raxibacumabum	Raxibacumab	Raxibacumab	Raksibakumabi
Rimeporidum	Rimeporide	Rimeporid	Rimeporidi
Saxagliptinum	Saxagliptin	Saxagliptin	Saksagliptiini
Seliciclibum	Seliciclib	Seliciklib	Selisiklibi
Sugammadexum	Sugammadex	Sugammadex	Sugammadeksi
Talabostatum	Talabostat	Talabostat	Talabostaatti
Talactoferrinum alfa	Talactoferrin alfa	Talaktoferrinalfa	Talaktoferriniinialfa
Talaglumetadum	Talaglumetad	Talaglumetad	Talaglumetadi
Tanogitrinum	Tanogitrin	Tanogitrin	Tanogitraani
Tefibazumabum	Tefibazumab	Tefibazumab	Tefibazumabi
Temsirolimusum	Temsirolimus	Temsirolimus	Temsirolimuusi
Tetomilastum	Tetomilast	Tetomilast	Tetomilasti
Thrombomodulinum alfa	Thrombomodulin alfa	Thrombomodulin alfa	Trombomoduliinialfa

## Melagatraanin ja sen aihiolääkkeen, ksimmelagatraanin myyntiluvat peruutettu

AstraZeneca on peruuttanut Melagatran AstraZeneca - ja Exanta-nimisten lääkevalmisteiden myyntiluvat kliinisessä lääketutkimuksessa ilmenneiden maksaan liittyneiden turvallisuusongelmien vuoksi.

Lääkkeiden käyttöaiheena on ollut laskimotromboembolioiden ehkäisy potilailla, joille tehdään elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus. Hoito aloitetaan leikkauksen jälkeen ihon alle annettavilla injektioilla (melagatraani) ja sitä jatketaan tableteilla (ksimmelagatraani). Hoidon suositeltava kokonaiskesto on ollut valmisteyhteenvedon mukaan 8–11 vuorokautta.

Uutta turvallisuustietoa on saatu kliinisessä tutkimuksessa, jossa laskimotromboembolioiden ehkäisyhoitoa jatkettiin leikkauksen jälkeen 35 vuorokauden ajan, eli pitempään kuin hyväksytty hoidon kokonaiskesto oli.

Valmisteita ei saa käyttää, jos potilaalla on heikentynyt maksan toiminta tai ennen hoitoa määritetty ALAT-arvo yli kaksinkertainen viitearvon ylärajaan nähden. Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa ovat yleisiä haittoja, mutta myyntiluvan haltijan mukaan maksavaurion riskistä ei ole saatu viitteitä valmisteyhteenvedon mukaisessa 11 päivän mittaisessa käytössä.

Nämä valmisteet ovat saaneet Suomessa myyntiluvat EU:n tunnustamismenettelyn kautta kesäkuussa 2004 ja ne on tuotu markkinoille elokuussa 2004.

Läkelaitokselle ei ole ilmoitettu maksahaittoja näiden lääkkeiden käytön yhteydessä. Lääkettä käyttäviä potilaita on ollut Suomessa muutamia kymmeniä.

AstraZeneca on tiedottanut myyntilupien peruuttamisesta kirjeitse valmisteita käyttäville lääkäreille, kliinisten tutkimusten vetäjille, apteekeille ja sairaala-apteeekeille ja antanut ohjeita lääkityksen vaihtamisesta toiseen veren hyytymistä estävään antikoagulanttihoitoon.

Marja-Leena Nurminen

## Varovaisuutta takrolimuusin ja pimekrolimuusin käyttöön

Euroopan lääkeviraston lääkevalmiste-komitea (CHMP) on arvioinut paikallisesti iholle annosteltavan takrolimuusin (Protopic) ja pimekrolimuusin (Elidel) turvallisuustietoja, koska valmisteita käyttäneillä potilailla on raportoitu ihokasvaimia ja lymfoomia. CHMP:n arvion johtopäätöksenä on, että näiden ihotautilääkkeiden hyödyt ovat suurempia kuin haitat. Komitea suosittelee kuitenkin varovaisuutta valmisteiden käytössä.

Käytettävissä olevien tietojen perusteella CHMP ei voinut päätellä, johtuivatko raportoidut ihokasvain- ja lymfoomatapaukset Protopicin tai Elidelin käytöstä. CHMP onkin kehottanut myyntiluvan haltijoita toimittamaan lisätietoja pitkäaikaiskäytön turvallisuusprofiilista, jotta varmistuttaisiin hyötyhaitta-tasapainon suhteen pysyvän hyväksyttävänä. CHMP suosittelee valmisteiden tuoteinformaatioon tehtäväksi muutoksia, joiden tarkoituksena on lisätä potilaiden ja lääkäreiden tietoisuutta mahdollisista pitkäaikaiskäytön riskeistä.

Suosituksen mukaan Protopicia ja Elideliä käytetään atooppisen ihottuman paikallishoidossa tilanteissa, joissa paikalliset kortikosteroidit eivät sovi tai joissa niillä ei saada riittävää vastetta. Jatkuva hoitoa ei suositella, vaan lääkityksen tulisi olla ajoittaista. Näitä lääkkeitä ei tulisi käyttää alle 2-vuotiaille lapsille.

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, joka on perehtynyt atooppisen ihottuman diagnosointiin ja hoitoon.

Protopic ja Elidel ovat olleet Suomessa kaupan loppuvuodesta 2002 alkaen. Läkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin ei ole tullut ilmoituksia näiden valmisteiden käyttöön mahdollisesti liittyneistä pahanlaatuisista kasvaimista.

Marja-Leena Nurminen

## Oikaisu TABUn numeron 5.2005 artikkeliin **Suosituksia vanhusten lääkehoidosta** taulukko 4:n osalta.

*Taulukko 4. Muutamien vanhuksilla vältettävien lääkehoitojen yleisyys äkillisen sairauden takia sairaalahoitoon tulleiden ja pitkäaikaisessa laitoshoidossa olevien 65 vuotta täyttäneiden suomalaisten keskuudessa (16, 17)*

Välttävä lääkehoito tai lääkeyhdistelmä	Lyhytkestoinen laitoshoido (N=164)		Pitkäaikainen laitoshoido (N=154)	
	N	(%)	N	(%)
Pitkän puoliintumisaajan omaava bentsodiatsepiini-johdannainen (nitratsepaami, diatsepaami, klooridiatsepoksidi)	13	(8)	38	(25)
Vahvasti antikolinerginen lääkeaine	21	(13)	36	(23)
Kaksi tai useampi bentsodiatsepiinijohdannainen tai bentsodiatsepiinin tavoin vaikuttava lääkeaine	20	(12)	60	(39)
Kaksi tai useampi psykoosilääke	3	(2)	15	(10)
Kolme tai useampi psykiatrinen lääkeaine	25	(15)	82	(53)

## Selvitys potilaiden saaman lääketiedon laadusta

Lääkelaitos on julkaissut yhteenvedon viime vuosina tehdyistä, lääkeinformaatiota ja sen laatua koskevista tutkimuksista. Tulokset on koottu englanninkieliseen katsaukseen **Drug information for consumers and patients – a review of the research**, joka on tarkoitettu lääkeinformaatioon liittyvän keskustelun ja kehitystyön tueksi Suomessa ja EU:ssa. Keskeisiä teemoja ovat lääketiedon lähteet, jakelutavat, erityistarpeet sekä tulevaisuuden haasteet.

Potilaat tarvitsevat aikaisempaa enemmän tietoa lääkityksestään voidakseen osallistua ja vaikuttaa omaa lääkehoitoaan koskevaan päätöksentekoon. Yleisimmät lääketiedon lähteet ovat lääkäri ja apteekkihenkilökunta. Potilaat etsivät tietoa myös lääkkeiden pakkausselosteista, Internetistä sekä sanoma- ja aikakauslehdistä. Lääkeinformaatio on kuitenkin laadultaan vaihtelevaa. Hyvää tietoa on usein vaikea erottaa huonosta.

Selvityksessä todetaan, että potilaille ja kuluttajille tulisi antaa työkaluja ja opastusta lääketiedon arviointiin. Tiedon alkuperä, lähde ja mahdollinen rahoittaja tulisi olla helposti tunnistettavissa. Euroopan unioni on asettanut tavoitteekseen lääkeinformaation laadun ja saatavuuden parantamisen. Euroopan lääkevirasto rakentaa portaalia, jonka kautta terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat voivat saada luotettavaa, arvioitua lääketietoa. Myös kansallisten lääkevalvontaviranomaisten merkitys luotettavan lääketiedon tuottamisessa ja jakamisessa tulee todennäköisesti kasvamaan.

Julkaisu on saatavilla sähköisesti osoitteessa: [www.laakelaitos.fi](http://www.laakelaitos.fi) – Julkaisut – Lääkkeet

Ulla Närhi





## Lääkehoidon toteuttamiseen uudet ohjeet

Lääkehoidon toteuttamista sosiaali- ja terveydenhuollossa selvittänyt työryhmä on julkistanut laatimansa valtakunnallisen oppaan lääkehoidon toteuttamisesta sosiaali- ja terveydenhuollossa. Opas on saatavissa STM:n verkkosivuilta [www.stm.fi/julkaisut](http://www.stm.fi/julkaisut).

Oppaan tarkoituksena on yhtenäistää lääkehoidon toteuttamisen toimintatapoja sekä asettaa minimivaatimukset, joita sosiaali- ja terveydenhuollon toimintayksikön tulee noudattaa toteuttaessaan lääkehoitoa. Oppaassa on myös runsaasti käytännön esimerkkejä sekä hyviin toimintatapoihin liittyviä ohjeita ja malleja, joiden avulla toimintayksiköiden on helpompi käytännössä laatia omat lääkehoitosuunnitelmansa.

Sosiaali- ja terveysministeriö suosittelee oppaan käyttöä kaikissa toimintayksiköissä, joissa lääkehoitoa toteutetaan. Opas on siis suunnattu myös yksiköille, joiden perustehtäviin lääkehoito ei kuulu. Oppaasta on hyötyä myös uusien työntekijöiden perehdytyksessä ja täydennyskoulutuksessa.

Risto Suominen

## Lääkevalmisteiden tuonti ETA-alueen ulkopuolisesta valtiosta

Läkelain (395/1987) 4.11.2005 muutetun 17 §:n mukaan tuotaessa myyntiluvallisia tai rekisteröityjä lääkevalmisteita tai kliinisiin lääketutkimuksiin tarkoitettuja lääkevalmisteita Euroopan talousalueen ulkopuolisesta valtiosta, maahantuojalla on oltava läkelain 8 §:n mukainen lupa lääkkeiden teolliseen valmistamiseen. Lakimuutos tulee voimaan 1.6.2006.

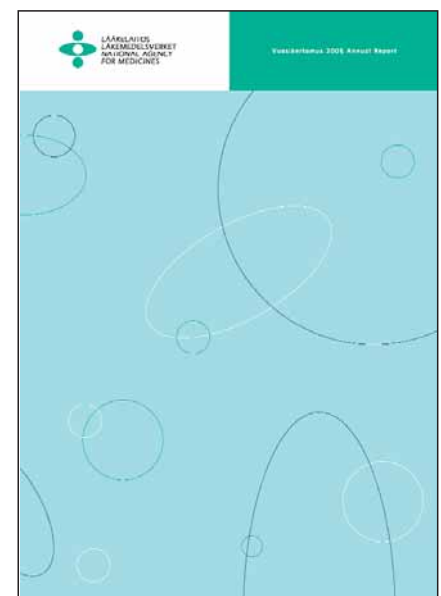
Läkelain 8 §:n mukainen toimilupa haetaan Lääkelaitokselta. Toimilupahakemukseen tulee liittää lääkeasetuksen 1 §:n mukaiset selvitykset soveltuvien osin. Toimiluvan myöntämisen ehtona on, että yhtiö täyttää EU:n GMP-ohjeistossa lääketehaalalle asetetut vaatimukset ja sille nimetään läkelain 9 §:n mukaisesti vastuunalainen johtaja sekä vähintään yksi direktiiveissä 2001/82 tai 2001/83/EY säädetyt kelpoisuusehdot täyttävä henkilö.

Läkelain 8 §:n mukaisen toimiluvan saanut yhtiö kuuluu Lääkelaitoksen GMP-tarkastustoiminnan piiriin. Toimilupa- ja tarkastusmenettelyt ovat Lääkelaitoksen maksullista toimintaa ja maksut määräytyvät sosiaali- ja terveysministeriön Lääkelaitoksen maksullisista suoritteista antaman asetuksen mukaan.

Ari Kiskonen

Ex tempore

## Lääkelaitoksen Vuosikertomus 2005 Annual Report



Lääkelaitoksen Vuosikertomus 2005 on valmistunut.

Julkaisu postitetaan kansallisten sidosryhmien edustajille ja ulkomaisille viranomaisille.

Lisäkappaleita voi tilata sähköpostilla [viestinta@laakelaitos.fi](mailto:viestinta@laakelaitos.fi) ja tilaukset [laakelaitos.fi](mailto:laakelaitos.fi) sekä puh. (09) 4733 4354.

Vuosikertomus on Lääkelaitoksen verkkosivuilla osoitteessa [www.laakelaitos.fi](http://www.laakelaitos.fi) – Julkaisut – Vuosikertomukset

## Keftiofuuri Naxcel 100 mg/ml injektioneste sialle, Pfizer Ltd., Belgia

*Lääkelaitos aloittaa uusien eläinlääkekäyttöön tulevien lääkkeiden esittelyt TABU-lehdessä. Nyt esitellään ensimmäinen Suomessa myyntiluvan eläinlääkkeenä saanut 3. polven kefalosporiini, keftiofuuri. Sitä sisältävä Naxcel-valmiste on saanut myyntiluvan keskitetyssä menettelyssä, ja kirjoituksen tiedot perustuvat EMEAn verkkosivuilla julkaistun julkiseen arviointilausuntoon.*

Kolmannen polven kefalosporiineihin kuuluva keftiofuuri on valmisteessa mikrokiteisenä, vapaana happona kasviöljypohjassa, jolloin keftiofuuri vapautuu hitaasti pistokohdasta. Lääke on tarkoitettu sikojen infektioiden hoitoon kertainjektiona lihakseen. Hitaasta eliminaatiosta johtuen lääkevalmisteen teurasvaroaika on 71 vuorokautta.

### Farmakodynamiikka

Kefalosporiinien vaikutusmekanismi on sama kuin muilla beetalaktaameilla. Ne estävät bakteerien soluseinämän synteesin. Keftiofuurin päämetaboliitti on myös antimikrobisesti aktiivinen. Keftiofuuri tehoaa useisiin sian patogeeneihin: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus spp.*, *Streptococcus suis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ja *Mannheimia haemolytica*. Herkiksi katsotaan bakteerit, joiden MIC on  $\leq 2$  mikrog/ml, ja resistenteiksi bakteerit, joiden MIC on  $\geq 8$  mikrog/ml. Tutkittujen *Actinobacillus pleuropneumoniae* -, *Pasteurella multocida* -, *Haemophilus parasuis* - ja *Streptococcus suis* -bakteerien MIC-arvot olivat alle 0,5 mikrog/ml. Euroopassa *Streptococcus suis* -kannat eivät yleensä ole resistenttejä keftiofuurille, mutta Yhdysvalloissa plasmidivälitteinen moniresistenssi on yleistä.

### Farmakokinetiikka

Keftiofuuri metaboloituu elimistössä nopeasti desfuuroylykeftiofuuriksi, jo-

ka on myös antimikrobisesti aktiivinen. Kun ohjeannos annetaan lihaksensisäisesti, tunnin kuluttua plasman lääkeainepitoisuus on ylittänyt 1 mikrogramman millilitrassa. Huippupitoisuus (n. 4,2 mikrog/ml) plasmassa saavutetaan noin 22 tunnin kuluttua. Keftiofuurin ja sen metaboliitin pitoisuuksia, jotka ovat yli 0,2 mikrog/ml, pidetään terapeuttisina. Tällaiset pitoisuudet säilyvät 158 tunnin ajan injektion jälkeen. Lääkeaineesta erittyä 10 vuorokauden kuluessa 60 % virtsaan ja 15 % ulosteeseen.

### Turvallisuudesta

Beetalaktaameille herkistyneiden henkilöiden on varottava altistumista lääkevalmisteelle. Muutenkin lääkkeen joutumista iholle tai silmiin on varottava. Kasvojen, huulten tai silmien turvotus tai hengitysvaikeudet ovat välittömästi lääkärin hoitoa vaativia oireita.

Keftiofuurin vaikutuksia resistenssin kehittymiseen eläimen suoliston zoonoottisissa bakteereissa on tutkittu. Sioista eristetyissä, eurooppalaisissa *E. coli* - ja *Salmonella*-kannoissa ei ole todettu keftiofuurille resistenttejä kantoja, vaikka lyhytvaikutteisia kefalosporiinivalmisteita on monissa maissa käytetty vuodesta 1989 lähtien. Lisäksi tämä Naxcel-injektioneste on tarkoitettu vain yksittäisten sikojen hoitoon, joten sen ei katsota lisäävän resistenssin kehittymisen riskiä.

Teurasvaroaika määräytyy pistokohdan jäämien perusteella. Keftiofuuria ja desfuuroylykeftiofuuria löytyy

pistokohdasta kauan. Varoajaksi on asetettu 71 vuorokautta.

Kohde-eläimen turvallisuustutkimuksissa keftiofuuri osoittautui turvalliseksi yliannostutkimuksissa. Pistokohta voi turvota ohimenevästi. Kudokset reagoivat voi kehittyä pienialaista värjäytymistä ja rakkuloita, joita on havaittu 42 vuorokauden asti. Kaikki reaktiot häviävät 56 vuorokauden kuluessa, kun pistokohtaan injektoidaan enimmäismääräksi rajattu 4 millilitran annos. Käytön vasta-aiheena on yliherkkyys keftiofuurille tai muille beetalaktaameille.

### Kliiniset tutkimukset

Sian hengitystieinfektioiden hoidossa, joihin liittyvät *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* ja *Streptococcus suis*, tehon osoittamiseksi on tehty annosmääritystutkimuksia sekä kenttäolosuhteissa kaksi annosvarmistustutkimusta Euroopassa ja yksi Yhdysvalloissa. Tutkimusten perusteella 5 mg/kg lihakseen todettiin kerta-annoksena tehokkaaksi näiden infektioiden hoidossa.

*Streptococcus suis* -bakteerin aiheuttamat infektiot voivat olla oireettomia tai bakteeri voi olla mukana hengitystieoireyhtymissä. Nuorilla porsilla bakteeri aiheuttaa sepsiksiä ja äkki-kuolemia tai polyartriitteja, polyserosiitteja tai meningiittejä. Tähän oireyhtymään voi liittyä myös pneumonia. Altistustutkimuksessa teho osoitettiin kaikkiin edellä mainittuihin oireisiin sairastuneilla eläimillä, mutta koska

hoito oli aloitettu aikaisessa vaiheessa, edellytettiin, että teho on osoitettava myös kenttätutkimuksessa. Euroopan tutkimuksessa ei ollut tarpeeksi aivokalvontulehdusta sairastavia porsaita, joten käyttöaiheeksi hyväksyttiin *S. suis* -bakteerin aiheuttamien hengitystieinfektion, verenmyrkytyksen, moniniveltulehduksen ja moniherakalvontulehduksen hoito. Annostus on sama kuin hengitystieinfektioiden hoidossa.

Kuten muidenkin mikrobilääkevalmisteiden, myös tämän lääkkeen käytön tulisi perustua herkkyysmäärittelyyn, ja mikrobilääkkeitä koskevat viranomais- ja paikalliset määräykset on otettava huomioon.

## Keftiofuuri suomalaisessa eläinlääkinnässä

Naxcel-injektionesteen käytön tulisi perustua herkkyysmäärittelyyn, ja mikrobilääkkeitä koskevat viranomais- ja paikalliset määräykset on otettava huomioon.

Suomessa 3. ja 4. polven kefalosporiinien käyttö eläimille on ollut kiellettyä, ellei niillä ole ollut erityislupaa eläinkäyttöön. Tähän asti keftiofuuria on käytetty erityisluvalla varsojen vakavien infektioiden hoitoon.

Perimmäisenä tavoitteena on säilyttää laajakirjoisten mikrobilääkkeiden teho mahdollisimman pitkään, minkä vuoksi niitä tulisi käyttää vain herkkyysmäärittelyksen perusteella ja tilanteissa, joissa ei ole muita tehokkaita, kapeakirjoisempia vaihtoehtoja.

## A-, D- ja E-vitamiineja sisältävien injektionesteiden teurasvaroaikat pidennetty 28 vuorokauteen

A-vitamiini kuuluu aineisiin, joille ei tarvitse EU:n jäämälainsäädännön mukaan asettaa jäämien enimmäisraja-arvoa (MRL). Tästä huolimatta on MRL-tarvetta arvioitaessa suositeltu, että A-vitamiinivalmisteille asetettaisiin teurasvaroaika, koska A-vitamiini kertyy eläinten maksaan ja pistokohtiin. Suomessa on kaksi myyntiluvallista A-, D- ja E-vitamiineja sisältävää injektionestettä: Adevirol-S vet ja Ultraplex vet. Kohde-eläiminä ovat nauta, sika ja lammas. Kummankin valmisteiden teurasvaroaika on pidennetty myyntiluvan uudistamisen yhteydessä 28 vuorokauteen. Tähän asti varoaika on ollut nolla vuorokautta. Ultraplex-valmisteiden uusi varoaika on harmonisoitu Ruotsin kanssa yhtä pitkäksi ja se on tullut voimaan 30.6.2005. Adevirol-S vet injektion uusi varoaika on astunut voimaan 15.3.2006. Maidon varoaika pysyy kummallakin valmisteella ennallaan (0 vrk).

Liisa Kaartinen



## Eläinlääketieteen opiskelijoita Lääkelaitoksella

Lääkelaitoksen eläinlääkeryhmä järjesti maaliskuussa perehdyttämistilaisuuden, johon oli kutsuttu 5. vuosikurssin eläinlääketieteen opiskelijat. Tilaisuuden aiheita olivat mm. eläinlääkeryhmän tehtävät, erityisluvat ja haittavaikutusilmoitukset, kliiniset eläinlääketutkimukset sekä lääketieto.